

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1908

THÈSE

N°

72

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 16 janvier 1908, à 1 heure

PAR

A. FORTIER

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Médaille de bronze de l'Assistance Publique

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'EMPLOI DE L'ARSENIC

Dans le Traitement de la Syphilis

Président : M. CHANTEMESSE, professeur

Juges { *MM. DIEULAFOY, professeur*
RÉNON, agrégé
JEANSELME, agrégé

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
JULES ROUSSET

1, rue Casimir-Delavigne, 1

1908

72

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1908

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 16 janvier 1908, à 1 heure

PAR

A. FORTIER

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Médaille de bronze de l'Assistance Publique

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'EMPLOI DE L'ARSENIC

Dans le Traitement de la Syphilis

Président : M. CHANTEMESSE, professeur

Juges { MM. DIEULAFOY, professeur
RÉNON, agrégé
JEANSELME, agrégé

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
diverses parties de l'enseignement médical*

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
JULES ROUSSET

1, rue Casimir-Delavigne, -1

1908



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY
Professeurs	M.M.
Anatomie.....	NICOLAS
Physiologie.....	CH. RICHET
Physique médicale.....	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale.....	GAUTIER
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD
Pathologie médicale.....	BRISSAUD
	DEJERINE
Pathologie chirurgicale.....	LANNELONGUE
Anatomie pathologique.....	PIERRE MARIE
Histologie.....	PRENANT
Opérations et appareils.....	QUENU
Pharmacologie et matière médicale.....	POUCHET
Thérapeutique.....	GILBERT
Hygiène.....	CHANTEMESSE
Médecine légale.....	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	GILBERT BALLEST
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER
	HAYEM
Clinique médicale.....	DIEULAFOY
	DEBOVE
	LANDOUZY
	HUTINEL
Maladies des enfants.....	JOFFROY
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	GAUCHER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	RAYMOND
Clinique des maladies du système nerveux.....	LE DENTU
	BERGER
Clinique chirurgicale.....	RECLUS
	SEGOND
Clinique ophtalmologique.....	DE LAPERRONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.....	ALBARRAN
Clinique d'accouchements.....	PINARD
	BAR
Clinique gynécologique.....	POZZI
Clinique chirurgicale infantile.....	KIRMISSON
Clinique thérapeutique.....	ALBERT ROBIN

Agrévés en exercice.

M.M.			
AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMEIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANCON (FER.)	DUVAL (PIERRE)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LEPER	RENON
BROCA (ANDRÉ)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL, chef
CARNOT	JEANSELME	MARION	des travaux anat.
CASTAIGNE	JOUSSET (ANDRÉ)	MORESTIN	SICARD
CLAUDE	LABBE (MARCEL)	MULON	ZIMMERN
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE
DE
MES GRANDS - PARENTS

DE
MON PÈRE ET DE MA MÈRE

Témoignage de piété filiale

A MON FRÈRE HENRI

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

M. LE PROFESSEUR LE DENTU

Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine
de Paris

Chirurgien de l'Hôtel-Dieu

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'honneur.

Témoignage de la plus vive reconnaissance

M. LE DOCTEUR L. GUINON

Médecin de l'hôpital Bretonneau

M. LE DOCTEUR PARMENTIER

Médecin de l'hôpital Tenon.

M. LE DOCTEUR BOISSARD

Accoucheur de l'hôpital Tenon

Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE DOCTEUR BALZER

Médecin de l'hôpital Saint-Louis

Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE DOCTEUR H. MORESTIN

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

Chirurgien de l'hôpital Dubois.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR CHANTEMESSE

Professeur à la Faculté de Médecine

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'honneur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'EMPLOI DE L'ARSENIC

DANS
Le Traitement de la Syphilis

INTRODUCTION

« La syphilis est une de ces affections exceptionnelles qui touchent pour ainsi dire à tout dans l'existence de l'homme : santé individuelle, moralité, intérêts, relations intimes de la famille, police médicale, médecine légale. Il n'est presque pas de point de la vie particulière ou de la vie sociale qui ne doive être pesé dans les conditions qu'elle fait naître. »

Ainsi s'exprimait dans une discussion mémorable soulevée à l'Académie de Médecine de Paris le savant rapporteur d'une commission chargée d'étudier un fait relatif à la syphilisation.

Reconnaître à la syphilis une pareille importance, c'est assez dire combien tout ce qui touche aux moyens de la guérir offre d'intérêt pratique. Mais à quoi bon chercher de nouveaux moyens de guérir la syphilis, lorsque, pour ne parler que des traitements classiques, nous possédons contre elle des médicaments aussi efficace que le mercure et l'iodure de potassium ?

Le mercure et l'iodure administrés aujourd'hui avec tant de méthode et d'utilité, grâce surtout aux travaux de notre époque, peuvent et doivent être employés, sans doute, contre la plupart des accidents syphilitiques pour lesquels leurs indications ont été nettement formulées.

Néanmoins, nous pouvons poser comme un principe, à notre avis, incontestable, qu'il n'existe pas de médicament toujours et absolument efficace. Le mercure auquel on a attribué longtemps une vertu spécifique est loin de posséder cette propriété merveilleuse : la pratique usuelle vient sans cesse déposer contre elle.

Presque tous les auteurs, en effet, s'accordent à dire que le mercure ne guérit pas toujours la syphilis. Ils reconnaissent l'existence de quelques cas de syphilis qui résistent à toutes les préparations mercurielles. Ils ont vu des ulcères qui ayant résisté au mercure administré de toutes façons, ont pris un tel caractère de gravité que les malades qui en étaient atteints sont morts.

Van Swieten accuse de mensonge les auteurs qui prétendent que le mercure guérit toutes les affections syphilitiques, car il a rencontré des cas contre lesquels il avait en vain administré toutes les préparations mercurielles imaginables.

Non seulement le mercure peut n'exercer aucune influence heureuse sur les manifestations syphilitiques ; mais encore l'introduction dans l'économie d'un remède aussi violent est-elle une pratique tout à fait innocente et dont toute constitution puisse s'accommoder ? Assurément non. Les tempéraments les plus robustes en sont influencés d'une manière sensible ; les hommes les plus vigoureux maigrissent et pâlisent vers la fin du traitement ; à plus forte raison les femmes et cette masse d'individus dont l'organisme n'est point disposé à subir une pareille épreuve, doivent-ils souffrir de cette médication et se ressentir longtemps de ses effets. Il est même des malades d'assez bonne constitution en apparence, qui ne peuvent supporter les plus faibles doses de mercure, soit à l'intérieur, soit en frictions.

Ainsi donc, on ne peut guérir toutes les maladies syphilitiques au moyen du mercure. Les médecins qui sont placés de manière à traiter beaucoup de syphilitiques savent toutes les difficultés de cette thérapeutique.

Il n'a donc pas été sans intérêt de rechercher dans cet ordre d'idées un troisième agent sinon supérieur, du moins égal à ses aînés. De nombreux auteurs qui viennent de publier à ce sujet un grand nombre de travaux pensent avoir découvert ce précieux médicament dans l'arsenic.

L'atoxyl, en effet, qui vient de susciter un si grand nombre de mémoires et de communications doit uniquement à l'arsenic résultant de sa décomposition dans l'organisme, les bons résultats obtenus dans le traitement de la syphilis.

Les faits consignés dans ces mémoires, permettent de se

faire une idée sur les avantages, ainsi que sur les inconvénients de cette médication que la grande presse s'est déjà empressée de porter à la connaissance du public.

La priorité est une condition qui a de sérieux inconvénients tant pour la découverte que pour l'inventeur. Une innovation quelconque a toujours une certaine somme de difficultés à vaincre avant de pénétrer dans les esprits, car elle rencontre infailliblement l'hostilité de quelques-uns, et, ce qui est pire, l'indifférence du plus grand nombre. Il semble que toute idée nouvelle soit, comme on l'a dit, une personnalité à l'adresse de ceux qui ne l'ont pas eue. Pénétré de la justesse de cette appréciation, nous ne demandons pas mieux que de trouver des antécédents et des prédécesseurs dans la voie où se sont engagés les promoteurs de la médication arsenicale dans le traitement de la syphilis. Nous avons donc fait des recherches parmi les travaux qui ont été publiés dans la *Presse médicale* en vue de rencontrer quelques tentatives analogues, de nous appuyer sur elles et d'emprunter à des faits déjà acquis à la science l'autorité qu'ils peuvent transmettre à des idées et à des observations récentes.

Notre travail comportera deux parties.

Dans une première partie, faisant une revue des préparations arsenicales administrées dans le traitement de la syphilis, nous ferons ressortir le rôle important qu'elles ont joué, la grande faveur dont elles ont joui *intus* et *extus*.

Nous dirons la grande importance qu'accordait déjà Bielt en France à l'arsenic bien avant les praticiens d'Outre-Manche. En 1818 il introduisit en thérapeutique un nou-

veau sel, *l'arséniate d'ammoniaque* dont il fit un usage fréquent dans son service de l'hôpital Saint-Louis.

Nous ferons une étude détaillée de la liqueur de Donovan (1839), cette excellente *combinaison iodo-arsénico-mercurielle* qui a pris place dans la thérapeutique et que Ricord prescrivait souvent. Nous mettrons en relief toutes les vicissitudes qu'a subies sa formule primitive et mettrons en garde les praticiens contre les nombreuses erreurs auxquelles elle peut donner lieu.

Nous mentionnerons les nombreuses tisanes et décoctions qui ont eu autrefois un si grand succès et dont tout le mérite était rapporté à l'arsenic, au point que le professeur Rayer proposa de la substituer directement à toutes ses drogues. Poursuivant notre étude historique, nous mentionnerons la mise en œuvre d'un traitement local par les sels arsenicaux dont le sulfure employé dans l'antiquité Gréco-Romaine, la mixture de Lanfranc, liqueur cupro-arsenicale, très usitée au moyen âge, et enfin l'iode ont fait tous les frais.

Nous citerons deux mémoires très importants de Tessier et de Hunt, publiés respectivement en France et en Angleterre (1850 et 1852) faisant bien ressortir la grande considération que ces auteurs accordaient à l'arsenic.

Au début de ce siècle, MM. Brocq et Brousse, Civiatte et Fraisse préconisent de nouveau l'association arsenico-mercurielle et introduisent en thérapeutique le cacodylate de mercure au moment où M. le professeur Armand Gautier faisait ressortir la grande valeur du cacodylate, succédané des sels arsenicaux.

Après le cacodylate de mercure, c'est l'énésol, *salicylar-sinate de mercure*.

Nous rappellerons les bienfaits des thermes arsenicaux signalés depuis longtemps chez les syphilitiques.

Dans un second chapitre, nous traiterons la question récente et encore à l'ordre du jour, de l'*atoxyl*, *anilarsinate de soude*, « nouveau-né de 44 ans ».

Nous envisagerons les considérations intéressantes, les déductions microbiologiques qui ont conduit les expérimentateurs à en faire usage dans le traitement de la syphilis.

Nous citerons les deux communications retentissantes de M. Salmon à la Société de Biologie et celle de M. Hallopeau à l'Académie de médecine.

Nous indiquerons la posologie du médicament et ses différents modes d'administration.

Nous consignerons les nombreuses observations rapportées de toutes parts après celles de MM. Lassar et Salmon, signalant les avantages et les méfaits de l'*atoxyl* ; nous indiquerons avec M. Hallopeau la technique à employer pour la prophylaxie de ces accidents.

Nous ferons la critique des nombreuses objections adressées à M. Hallopeau à la Société de Dermatologie. Deux surtout retiendront notre attention : la première signalant les dangers de la médication *atoxylie*, la seconde lui niant toute valeur spécifique et attribuant à l'évolution spontanée vers la guérison toutes les modifications avantageuses.

Nous mentionnerons la conception d'un traitement abortif dont MM. Metchnikoff et Salmon de l'Institut Pasteur

poursuivent ardemment la réalisation et les résultats intéressants qu'ils ont atteint.

Nous esquisserons le mécanisme intime de l'action de l'arsenic à l'égard du virus syphilitique et nous verrons dans la nécessité de varier le traitement spécifique une indication particulière de la médication arsenicale dans la thérapeutique de la syphilis.

CHAPITRE I

Bielt a employé l'arsenic et non sans avantage contre les véroles anciennes et dégénérées, principalement lorsque de graves complications ou d'autres circonstances, ayant déterminé un état de cachexie prononcée, avaient déjà rendu illusoires plusieurs traitements par le mercure. Bielt d'après Hoffmann, Horn, Buchner, Girdlestone, Zugenbulher, Brera et autres écrivains de grande autorité, recommandait hautement les préparations arsénicales. C'est d'ailleurs lui qui introduisit en 1818, dans la thérapeutique l'arséniate d'ammoniaque et l'employa pour la première fois avec un succès qui ne s'est pas démenti. L'administrant aux mêmes doses que l'arséniate neutre de soude ou solution de Pearson, il obtint souvent de très heureux résultats de son emploi contre la syphilis constitutionnelle qui manifestait ses symptômes sur le système dermoïde et notamment dans les syphilides tuberculeuses et squameuses qui s'étaient montrées rebelles aux moyens ordinaires. Dans les maladies squameuses, avait déjà remarqué Bielt, on observe au bout de quelques jours, un surcroît d'activité dans l'éruption, les plaques deviennent chaudes, animées, le centre se guérit, les bords se brisent, s'affaissent peu à peu ; et souvent au bout de deux mois, quel-

quefois avant, on voit disparaître une maladie grave, invétérée,

Donavau, professeur de chimie et de pharmacie à l'« *Apothecarie's Hall* » de Dublin, membre de la Société royale de Londres, a proposé vers le milieu du XIX^e siècle, en 1839, d'employer contre les manifestations de la syphilis dans leurs formes les plus tenaces, la combinaison d'iodure de mercure et d'iodure d'arsenic. Cette portion contenant 5 grammes de solution iodo-arsénico-mercurielle, pour 80 grammes d'eau distillée et 16 grammes de sirop de gingembre, est composée de six cuillerées, plus deux tiers de cuillerée ; chaque cuillerée contenait donc 6 milligrammes de chacun des iodures. Il est bon de ne commencer un traitement que par un gramme de la solution et de ne s'élever que par degré jusqu'à 4 grammes.

La liqueur de Donavau, injustement délaissée aujourd'hui, mérite une place importante, dans l'arsenal thérapeutique de la syphilis. Autrefois très appréciée elle est encore utilisée par de nombreux praticiens.

Un article très intéressant de M. le D^r P. Lemaire, dans la *Gazette hebdomadaire des sciences médicales* du 4 août 1907, met bien en relief ses nombreuses modifications et l'erreur à éviter dans sa prescription, attire l'attention sur sa formule et sa posologie exactes.

Une ordonnance ainsi libellée lui fut présentée :

Liqueur de Donavau : 30 grammes.

A prendre LX gouttes par jour.

La dose indiquée lui paraissant exagérée, il alla demander des explications au signataire de la prescription. Celui-

ci déclara que ne se souvenant plus de la posologie exacte de la potion de Donavau, il avait consulté un formulaire et l'y avait trouvée à la dose de 4 à 100 gouttes par jour. Devant son étonnement, le formulaire incriminé (*Formulaire magistral de Dujardin-Beaumetz et Yvon*, 1888) fut ouvert à nouveau; il était indiqué :

Liqueur de Donavau-Ferrari :

Iodure d'arsenic.....	0 gr. 20
Eau.....	120 grammes
Iodure de potassium.....	4 grammes
Fe. S. A. De 4 à 100 gouttes.	

Tout s'explique alors facilement; la liqueur de Donavau-Ferrari, était bien différente de celle de Donavau véritable.

La solution de Donavau a, en effet subi diverses modifications dans sa formule. D'après M. le professeur Astruc (de Montpellier) la composition exacte est la suivante : (les poids anglais sont exprimés en poids français).

Arsenic métallique....	0 gr. 158
Mercure.....	0 gr. 400
Iode.....	1 gr. 305
Iode.....	100 grammes.

Dans la traduction française du mémoire de Donavau se trouve, d'après le même auteur (*Bul. de pharm. du Sud-Ouest*, p. 579, 1900) la formule ci-jointe :

Acide arsénieux.....	0 gr. 208
Protoxyde de mercure.....	0 gr. 445
Iode	0 gr. 305
Eau distillée q. s. p.....	100 gr.

La proportion d'iode indiquée par Donavau avait pour but de produire du biiodure de mercure ; aussi Soubeiran en 1841 modifia-t-il ainsi la liqueur de Donavau : (« Sur l'iiodure double d'arsenic et de mercure. » *Journal de pharmacie et de chimie*, p. 755.)

Iodure d'arsenic.....	1	gramme
Iodure mercurique.....	1	»
Eau distillée	98	»

1 gramme représente 1 centigramme de chacun des iodures.

La pharmacopée de Dublin avait en 1850 inscrit la formule de Donavau ; la pharmacopée britannique l'a supprimée en 1867 et l'édition de 1885 la fait revivre avec les proportions de Soubeiran ; c'est aussi la formule donnée par la pharmacopée des Etats-Unis, 1899.

Telle est encore la liqueur de Donavau, solution d'iiodure double d'arsenic et de mercure, inscrite dans l'*Officine* de Dorvault (p. 880, 13^e édition) et dans nombre de formulaires ou traités de pharmacie. C'est elle que nombre de médecins prescrivent et que délivrent nombre de pharmaciens.

La modification de Ferrari indiquée ci-dessus date de 1861. Pedrelli (*Giornale italiano delle malattie venere*, 1866) proposa de la dénommer aussi *solution iodo-arsénicale mercurielle de l'hôpital Sainte-Ursule à Bologne*.

Ajoutons encore que récemment M. Astruc, dans son étude très documentée sur les médicaments chimiques à base d'arsenic, a conseillé de modifier ainsi la solution de Donavau :

Anhydride arsénieux.....	0 gr. 05
Biiodure de mercure.....	0 gr. 40
Iodure de potassium.....	4 gr.
Eau distillée.....	120 gr.

Cette préparation est incolore, sensiblement neutre aux réactifs indicateurs et présente l'avantage d'être inaltérable à l'air et à la lumière.

En résumé, il existe plusieurs formules de la liqueur dite de Donavau.

Cette solution n'étant, sous aucune de ses formes, officiellement inscrite dans notre pharmacopée ; il peut en résulter des confusions comme celle relatée plus haut. Quoi qu'il en soit, le sel de Donavau, iodo-arséniate de mercure, auquel le professeur Bouchardat proposa de substituer l'*iodo-arséniate de potassium*, est resté dans la matière médicale où il a rendu et rend encore d'importants services. Au Congrès de Bonn, à la section de médecine pratique, M. Dawosky fit une communication très intéressante sur l'emploi de la « *liquor arsenici et hydrargiri rodati* » contre la syphilis invétérée et compliquée. « C'est surtout dit-il, dans les cas de lupus syphiliticus que ce moyen réussit. »

Le Dr E. J. Taylor, de New-York a rapporté de même un grand nombre de guérisons dues à l'action de ce médicament. Osbrey a confirmé aussi ces résultats avantageux. Le professeur Ditterich en a fait usage avec succès pour des ulcères syphilitiques. La liqueur de Donavau, quoique plus employée à l'intérieur, l'a été aussi, en effet, à l'extérieur, pure ou étendue d'eau, en applications ou en lotions sur les ulcères syphilitiques.

Déjà dans l'antiquité gréco-romaine, les sulfures d'arsenic servaient au traitement des ulcères de mauvaise nature ; la sandaraque (sulfure rouge, réalgar) avait la préférence, tandis que plus tard prévalut le sulfure jaune ou orpiment.

Une préparation très usitée dans laquelle entraient un sulfure d'arsenic était le collyre ou mieux la mixture cathédrique de Lanfranc (car cette préparation n'a été ni inventée, ni employée pour les lésions oculaires). Lanfranc ou plutôt Lanfranchi, de Milan, l'un des chirurgiens éminents du moyen âge, expatrié à la suite des guerres entre les Guelfes et les Gibelins, et fixé à Paris, appliqua spécialement cette mixture au traitement des ulcères de la verge, et bientôt son emploi fut généralisé dans le traitement des ulcères syphilitiques par Guy de Chauliac, Ambroise Paré, Thierry, de Héry, Van Swieten, Astruc. Ce topique cuproarsenical était un caustique de choix pour les éléments jeunes.

Respectant les cellules normales, saines, plus anciennes, il méritait déjà, comme aujourd'hui l'acide arsénieux, l'appellation aussi exagérée qu'enthousiaste, de caustique intelligent. Sur le derme dénudé, il exerçait une action énergiquement caustique, de même qu'à la surface d'une plaie, d'un ulcère, d'une muqueuse. Il se produisait en même temps une notable absorption de l'arsenic et les lésions à distance en étaient heureusement modifiées. Particulièrement réservé aux chancres, végétations, pustules plates, condylomes, le topique de Lanfranc ne devait pas être appliqué sur des surfaces trop étendues par crainte d'intoxication arsenicale.

La solution suivante d'iodure d'arséniate de mercure, très en honneur auprès des médecins anglais et américains, a été souvent employée avec succès à l'extérieur :

Iodure d'arsenic.	1 gr.	75
Iodure rouge de mercure. . . .	1	75
Eau distillée	2	50

Dose : de X à XXX gouttes trois fois par jour à l'intérieur, dans une grande quantité d'eau distillée ; à l'extérieur, en lotions, 4 grammes pour 32 grammes d'eau distillée.

Bielt prescrivait souvent ainsi :

Arsenic	4 gr.
Iode pur	29 gr.

Dose : à l'intérieur 5 milligrammes que l'on porte peu à peu jusqu'à 1 centigramme, trois fois par jour ; à l'extérieur, en lotions.

On pense assez généralement que les *tisanes de Vigoroux, de Feltz*, celle dite de *Lisbonne*, ainsi que le remède d'*Arnoult*, la *décoction lusitanienne*, la *tisane de Vinaches*, autrefois d'un emploi si fréquent et dont l'efficacité a été si souvent constatée dans le traitement des vieilles maladies vénériennes qui avaient résisté au mercure, doivent principalement cet avantage à l'arsenic qui entre dans leur composition par l'addition de sulfure d'antimoine natif qui en contient toujours une certaine quantité.

Les bois dits sudorifiques tels que la salsepareille, le gaïac, la squine et le sassafras si souvent employés contre la syphilis ont été administrés seuls ou associés tantôt au

mercure, tantôt à l'arsenic. Souvent on s'est contenté de les prescrire unis seulement avec le sulfure d'antimoine (tisane de Feltz), ce fut surtout lorsque les symptômes se portèrent vers la peau et que plusieurs traitements mercuriels avaient échoué. Dans les cas de syphilis invétérées qui n'avaient pas encore été attaquées par le mercure ou qui l'avaient été trop peu de temps pour qu'il fût possible d'en espérer du succès, cette association conférait aux bois dits sudorifiques une grande vertu antisiphilitique qu'ils étaient loin de posséder quand on les administrait seuls.

Enfin ont été rapportés des cas de véroles chroniques et des plus rebelles où la force médicatrice des sudorifiques a pu être augmentée notamment par l'addition d'un vingt-quatrième ou d'un dix-huitième de grain d'oxyde d'arsenic par jour.

Dans son ouvrage, en 1836, *Recherches pratiques sur la thérapeutique de la syphilis*, ouvrage fondé sur des observations recueillies dans le service et sous les yeux de M. Cullerier, chirurgien en chef de l'hôpital des Vénériens, M. Lucas-Championnière rapporte l'observation suivante :

« Une jeune fille de vingt-deux ans, couturière, avait, il y a trois ans environ un écoulement pour lequel elle était traitée depuis un mois par la liqueur de Van Swieten. Cet écoulement supprimé, il lui est survenu, dit-elle, une éruption sur tout le corps. Cette éruption étant guérie, a été remplacée par une syphilide tuberculeuse de la face et du corps, puis une amaurose complète qui a duré trois mois. La malade accuse de violentes douleurs ostéocopes malgré cinq traitements mercuriels complets. Cette jeune fille a été complètement débarrassée de sa syphilide tuber-

culeuse par des pansements locaux et la tisane de Feltz à l'intérieur. » Cette observation offre un certain intérêt puisqu'on attribuait déjà à l'arsenic les bienfaits de la tisane de Feltz.

Vers 1840, M. le professeur Rayet, considérant l'irrégularité de la dose d'arsenic que porte avec lui le sulfure d'antimoine dans la tisane de Feltz, émit l'idée de remplacer cette préparation officinale par une décoction de salsepareille contenant 3 milligrammes d'arséniate de soude par 500 grammes. M. le Dr Boudin qui dans sa posologie arsénicale, en était encore au demi-milligramme, trouvait trop forte la dose choisie par M. Rayet et insistait pour la remplacer par celle de deux milligrammes d'acide arsénieux; mais en définitive, la dose proposée par lui dépassait celle du professeur Rayet, puisque l'arséniate de soude ne contient à peu près qu'un tiers d'acide arsénique. Dans ces préparations (Feltz, Vigouroux, etc.) l'arsenic et l'antimoine se trouvaient associés; mais depuis qu'elles sont tombées en désuétude, l'arsenic a été souvent employé seul et avec succès; il a été reconnu qu'il contribuait toujours à apaiser soit partiellement soit complètement les douleurs spéciales appelées ostéocopes.

M. le Dr J.-P. Tessier a publié en 1850 dans la *Gazette des Hôpitaux*, une observation d'ulcère phagédénique guéri rapidement par l'action topique de l'arsenic. Une lettre de l'interne de la maison d'accouchement d'où sortait la malade, publiée par le même journal, est venue prouver que le diagnostic porté par cet habile praticien était erroné; nous ne dirons donc rien du fait, et nous

nous bornerons à citer les réflexions suivantes qui terminent la communication de M. Tessier.

« La première chose qui me frappa lorsque je fus chargé d'un service à l'hôpital de Lourcine, ce fut le nombre des malades traitées inutilement par le mercure à toutes les doses et sous toutes les formes, bien que les symptômes appartenissent à la période secondaire de la syphilis. Certaines malades étaient soumises à la médication mercurielle depuis six mois, d'autres depuis un an, d'autres enfin depuis dix-huit mois à deux ans.

On avait beau faire ; les éruptions syphilitiques résistaient. Devais-je conclure de ces faits que le mercure est un spécifique contre la syphilis ? C'eût été par trop paradoxal. Devais-je en conclure que le mercure est le spécifique de la période secondaire de la syphilis ? Mais les malades dont je parle présentaient les éruptions caractéristiques de la période secondaire et ces accidents résistaient au mercure ainsi qu'à l'iode et à l'iodure de mercure depuis des mois et même depuis plus d'une année j'en conclus simplement qu'il fallait chercher pour certaines malades d'autres médicaments que le mercure et l'iodure et qu'il en était de la syphilis comme des autres maladies où les prétendus spécifiques ne sont que des médicaments fréquemment indiqués.

A côté des syphilis rebelles, j'eus plusieurs fois l'occasion d'observer des chancres phagédéniques de vieille date, reposant à la face interne des grandes lèvres éléphantiaques. Je ne perdis pas mon temps à saturer de mercure les malades qui présentaient ces affections, d'ailleurs ces moyens avaient déjà été employés plus ou moins long-

temps et toujours avec la même inutilité. Ces résultats conformes à la pratique de l'hôpital du Midi, où l'on a renoncé au traitement du chancre phagédémique par le mercure, à cause de son inefficacité, m'engagèrent à changer le traitement. Il m'était arrivé déjà plusieurs fois d'obtenir assez rapidement la cicatrisation de vieux ulcères à l'aide de préparations arsenicales. Je voulus tenter cette médication contre le chancre phagédémique. A cet effet, je fis préparer la poudre suivante.

Amidon en poudre.....	1.000 parties
Oxyde blanc d'arsenic.....	1 partie

Je ne tardai pas à voir les ulcères se déterger, les bourgeons charnus se développer, les bords s'affaïsser et se cicatriser, en même temps que l'engorgement éléphantiaque disparaissait. Chez quelques malades, il y eut de légères coliques; quelquefois aussi une partie de l'ulcère s'enflamma vivement. Je suspendais alors le traitement pendant plusieurs jours; quelques légères cicatrisations avec le nitrate d'argent terminaient le traitement et servaient à régulariser les cicatrices.

Deux ans plus tard, en 1852, Hunt, en Angleterre écrivait l'article suivant, du plus haut intérêt : *De la valeur comparée des préparations mercurielles et des préparations arsenicales dans le traitement des accidents secondaires de la syphilis.*

Bien que les préparations mercurielles, jouissent aujourd'hui auprès des médecins d'une faveur méritée et presque inattaquable, il est un terrain sur lequel on peut comparer les propriétés altérantes de ces préparations et celle des

arsenicaux, c'est celui des syphilides, ou éruptions syphilitiques. Les syphilides se présentent en effet, sous des formes qui rappellent la plupart des éruptions cutanées non spécifiques, et de même qu'on avait traité avec succès quelques unes de ces dernières par les préparations arsenicales, de même on a dû songer à essayer ces mêmes préparations dans le traitement des éruptions cutanées syphilitiques. Les recherches qui ont été tentées dans ce dernier sens par un dermatologiste anglais, M. Hunt, n'ont pas tardé à lui faire voir la supériorité relative des préparations mercurielles, mais aussi l'utilité de l'arsenic et la considération que mérite ce médicament dans le traitement de la syphilis.

« Si l'on compare, dit M. Hunt, les préparations arsenicales aux préparations mercurielles dans le traitement des accidents secondaires de la syphilis, on constatera d'abord que l'on ne produit des effets favorables que par degrés, avec lenteur et par une administration continue et prolongée. Le mercure au contraire produit souvent des effets salutaires presque subitement, mais toujours dans un intervalle de temps très limité, et passé cet intervalle il échoue complètement.

Ensuite les effets de l'arsenic s'accumulent, l'économie devient de plus en plus sensible à son influence, et elle arrive à l'intolérance complète en raison même de la quantité d'arsenic ingérée. En revanche, le mercure, passé les premiers jours, n'accumule pas ses effets, et l'organisme devient de moins en moins sensible à sa présence qu'elle tolère de mieux en mieux sous l'influence de son usage habituel. En troisième lieu, la dose à laquelle on peut

donner l'arsenic, est souvent très restreinte : certains individus ne peuvent pas en supporter 1/500 de grain ; le mercure au contraire peut être donné à des doses énormes et rester absolument sans effets fâcheux. L'arsenic et le mercure ont chacun, du reste, leur spécificité d'actions : le premier affecte d'abord plus facilement le système nerveux et ensuite le système vasculaire, le tissu nerveux recouvrant alors sa tonicité ; le mercure affecte d'abord plus facilement le système vasculaire et le système nerveux est plus gravement atteint après un traitement prolongé ; d'où il résulte que l'arsenic ne doit être ajouté au sang en quelque sorte que goutte à goutte, *cante et gradatim*, à doses décroissantes, tandis que le mercure peut être administré rapidement et à doses croissantes jusqu'à ce qu'il produise quelques effets ; puis on doit le suspendre brusquement pour le reprendre ensuite de même, s'il est nécessaire, et avec une nouvelle énergie.

Hunt avait attiré l'attention sur l'emploi de l'arsenic dans la syphilis. Trois ans après son article, en 1855, Gaskoin rapportait dans le *Medical Times and Gazette* (vol. 1, p. 211), deux cas de syphilis postuleuses réfractaires au mercure et à l'iode, qui furent guéris par l'usage interne de l'arsenic. L'auteur en arrive à la conclusion que l'arsenic doit être employé plus souvent au traitement des formes invétérées de syphilis, surtout lorsque tous les autres remèdes ont été essayés en vain.

A cette manière de voir, se joint l'intéressante observation de Nicolas (*Journal de thérapeutique*, 1883, n^{os} 1 et 2) que dans des cas de dermatose syphilitique et de syphilis viscérale lorsque le mercure et l'iodure de potassium se

sont montrés insuffisants, l'emploi de l'arsenic donne des résultats très satisfaisants.

Enfin le cas suivant rapporté à une date plus proche, en 1891, par Henry Smith (*British medical Journal*, t. II, p. 1203) nous montre également d'une façon très claire l'influence de l'arsenic sur la syphilis.

« Un cipaye de 30 ans, d'une constitution robuste, souffrait de la syphilis secondaire fortement prononcée. Il avait un psoriasis syphilitique étendu surtout aux extrémités, des tumeurs aux mains et aux pieds, du gonflement des tibias, des avant-bras et des os du crâne. Il se plaignait de douleurs violentes dans les os, surtout pendant la nuit, de sorte qu'il ne pouvait pas dormir. Cet homme fut traité, mais sans aucun succès, par le mercure et l'iodure de potassium. Après un intervalle, on essaya de nouveau avec les mêmes remèdes, mais encore en vain. On donna alors l'arsenic à doses ordinaires. Après quelque temps, l'affection cutanée disparut, les douleurs des os cessèrent, les gonflements des os s'atténuèrent peu à peu. La guérison fut complète et durable. »

A M. Brocq revient l'honneur d'avoir indiqué de nouveau, en France, l'importance de l'association de l'arsenic au mercure, dans le traitement de la syphilis.

En 1842, Bunsen avait étudié le cacodylate acide d'hydrargyre, mais ce médicament n'avait jamais été introduit en thérapeutique. En 1900, M. Brocq l'expérimente, mais les douleurs provoquées par les injections chez l'homme et les accidents graves survenus chez les animaux en expérience l'obligent à y renoncer. Il le remplace alors par un produit différent, le cacodylate iodo-hydrargyrique que l'on

obtient en neutralisant le cacodylate acide de mercure par la soude en présence de l'iodure de sodium. Un centimètre cube de la solution qu'il indique (*Annales de Dermatologie*, juillet 1901), contient 4 mm. 7 de biiodure de mercure, autant d'iodure de sodium et 3 centigrammes environ de cacodylate de soude. M. le professeur Brousse, de novembre 1901 à mai 1902, a, dans son service expérimenté le mélange obtenu en mettant directement en présence le cacodylate de soude, le biiodure de mercure et l'iodure de sodium, d'après la formule :

Biiodure de mercure.....	0 gr. 05
Cacodylate de soude.....	0 30
Iodure de sodium.....	0 05
Eau distillée.....	10 cmc.

Ou la suivante un peu modifiée :

Biiodure de mercure.....	0 gr. 10
Iodure de sodium.....	0 20
Cacodylate de soude.....	0 30
Eau distillée.....	10 cmc.

M. le professeur Brousse, d'accord avec M. le professeur Jadin, pharmacien en chef de l'hôpital Saint-Eloi, suburbain de Montpellier, a établi la formule suivante que sous cette forme M. Brousse a appelé *sirop de Gibert cacodylé* :

Cacodylate de soude.....	0 gr. 75
Biiodure de mercure.....	0 15
Iodure de potassium.....	} aa 0 15.
Eau distillée.....	

Sirop d'écorces d'oranges amères Q. S. P. 300.

Ainsi, MM. Brocq et Brousse ont eu le plus grand mérite d'avoir retiré l'arsenic de l'oubli immérité dans lequel il semblait tomber. Ils y voyaient une médication adjuvante, auxiliaire du traitement mercuriel et ioduré. La thèse du Dr Massolen 1901 sur *L'association de la médication cacodylique à la médication iodo-hydrargirique* et celle du Dr Brue en 1906 sur *La médication arsénico-mercurielle*, préconisent hautement la combinaison de l'arsenic ou mercure, visant un double point de vue ; résister à maladie débilitante, supporter le traitement arthénisant.

« Il fait bon, quand on a la vérole, bien se porter a dit Ricord, mais il est rare qu'un sujet même bien portant, résiste d'une façon complètement victorieuse à une infection aussi redoutable. Il est fréquent d'observer un affaïssement moral, une déchéance physique quelques jours ou quelques semaines avant l'apparition des accidents secondaires. C'est alors qu'apparaît l'anémie syphilitique.

« Certains malades seront toujours fatigués, même sans avoir rien fait, toujours à bout de forces. Ces troubles de l'état général, signalés depuis longtemps par la clinique, ont été en quelque sorte, contrôlés par l'examen microscopique du sang. L'anémie avec tout son cortège symptomatique, se traduit par une diminution du pourcentage de l'hémoglobine qui peut varier de 3 à 45 0/0, et du nombre des hématies. Sans doute le mercure est le fer de l'anémie syphilitique.

« Celle-ci, quelle qu'en soit la forme, dit M. le professeur Fournier, trouve un remède le plus puissant dans le mercure. C'est le mercure qui relève le nombre des globules, rend à l'hémoglobine son taux normal et dissipe la leu-

cocytose. » Toutefois, dans les cas graves et où l'on ne peut pour des raisons d'intolérance, accroître les doses de mercure, l'arsenic semble être une précieuse ressource et on ne doit jamais dédaigner de l'utiliser. Aujourd'hui toute dissertation sur la vertu reconstituante de l'arsenic, serait une redite ; sur ce point, la discussion est épuisée, la lumière est faite et le débat est clos. Dès lors cette qualité pose son indication en regard de presque tous les cas pathologiques. L'action de la maladie n'est-elle pas une action de constituante et le rôle du remède n'est-il pas de refaire ce que la maladie a défait ou de maintenir ce qu'elle tend à désorganiser ? La médication arsenicale indiquée dans tous les cas où il est opportun de relever les forces, de régulariser les fonctions, n'est-elle pas tout particulièrement utile dans le traitement de la diathèse syphilitique ?

Dans le mémoire publié par MM. Civiatte et Fraisse dans les *Annales de Dermatologie* (déc. 1904), on trouve formulées les indications précises et décrites, l'action thérapeutique de l'arsenic sous forme de cacodylate de soude, associé au mercure. Le cacodylate de soude, avait déjà dit Gautier, agit directement sur le noyau de la cellule vivante, active sa vitalité, sa reproduction. L'organisme du malade, quel qu'il soit, tuberculeux ou syphilitique, puissamment aidé, réagit contre l'infection.

Après le cacodylate de mercure, l'énésol ou salycilarsinate de mercure eut une fortune rapide. Une communication intéressante du Dr Coignet, faite à la Société Nationale de Médecine de Lyon (séance du 30 mai 1904) met ce *nouveau sel mercuriel soluble injectable* à l'ordre du jour. Ce sujet suscite dès lors de nombreux travaux surtout à Lyon

et à Montpellier. Tous ces auteurs affirmaient déjà à l'appui de nombreuses observations que ce nouveau sel était appelé à devenir un agent de choix. Leurs prévisions n'ont d'ailleurs pas tardé à se réaliser

L'énésol par son action à la fois antisypilitique et reconstituante compte tous les jours de nouveaux succès. Sa teneur en mercure qui y est à l'état organique dissimulé est de 38, 46 0/0, le rapprochant beaucoup du biiodure. Le pourcentage en arsenic métalloïdique est de 14, 4 0/0. Sa toxicité est très faible, environ soixante-dix fois moindre que celle du biiodure ; en effet d'après les recherches expérimentées de Coignet, un homme du poids moyen de 60 kilogrammes, devrait pouvoir supporter une dose massive de 6 grammes de salycilarsinate de mercure, soit 2 gr. 3 de mercure.

A côté de toutes ces préparations arsenicales, nous devons réserver une place spéciale aux thermes arsenicaux. Tous les syphiligraphes ont toujours dirigé leurs malades vers les stations thermales (Cauterets, la Bourboule, Mont-Dore, Uriage en particulier) ? Les moyens de balnéation appartiennent plutôt à l'hygiène qu'à la médication sypilitique proprement dite ; mais on ne peut en dire autant des bains sulfureux et arsenicaux qui doivent occuper une place importante dans la thérapeutique de la syphilis.

« L'arsenic, dit Mauriac, sans avoir la haute spécificité du mercure et de l'iodure, en possède une contre certaines déterminations de la syphilis. N'est-il pas indiqué dans toutes celles où l'herpétisme et les dartres viennent prendre une part ? Dans combien de dermopathies nées sous l'influence de la syphilis ne voit-on pas l'élément spécifique s'atténuer

peu à peu et même presque disparaître à la longue pour être remplacé par un élément herpétique ou dartreux ? Ces dermopathies finissent par devenir absolument insensibles au mercure. On se trouve bien de les attaquer avec l'arsenic. On s'est souvent en effet bien trouvé de prescrire des bains arsenicaux dans de vieilles syphilides sèches, squameuses, papuleuses ou papulo-tuberculeuses qui s'immobilisaient malgré le mercure. »

Notre station thermale de la Bourboule, qui a une si grande vogue depuis quelques années et qui occupe incontestablement le premier rang parmi les thermes arsenicaux, peut rendre de grands services dans le traitement de la syphilis. Cela réunit au plus haut degré tout ce que contient de puissance thérapeutique la médication arsenicale. Aussi compte-t-elle dans sa clientèle un grand nombre de syphilitiques présentant les conditions morbides mixtes que je viens d'indiquer. Ces eaux qui donnent de nombreuses algues, contiennent 1 gr. 37 d'acide arsénique pour 100 grammes de matière végétale desséchée, et leur minéralisation totale en arséniate de soude correspond à 0,0150, soit 0,0226 d'arséniate officinale.

Les sulfurées sodiques de Cauterets, contenant des traces d'arsenic, sont indiquées dans les cas de syphilis papuleuses, papulo-ulcéreuse après l'épuisement du traitement spécifique.

Les eaux d'Uriage qui contiennent 0 mm. 4 d'arséniate de soude constituent un auxiliaire énergique du traitement mercuriel.

Sous l'influence de la cure thermale, la nutrition s'améliore les syphilitiques en état de cachexie reprennent des

forces : et la disparition des accidents spécifiques coïncide avec le retour de la santé.

Vers 1850, une découverte des plus importantes venait d'être faite par un chimiste allemand Walchner, qui avait constaté la minéralisation arsenicale dans les eaux thermales de Wiesbaden, déjà recommandées depuis longtemps auparavant aux syphilitiques.

CHAPITRE II

De tous les médicaments récemment signalés à l'horizon thérapeutique, l'atoxyl est sans contredit parmi ceux dont l'entrée en lice se fait le plus remarquer. Pendant que les expérimentateurs s'en prennent aux affections les plus diverses, la *Grande Presse* fait chorus avec les périodiques médicaux et les réclames pharmaceutiques, pour vanter l'excellence du produit, et ne parle rien moins que de la découverte du médicament exterminateur de l'avarie.

« Depuis son baptême, non pas depuis sa naissance, car ces mots ne sont pas synonymes, écrit justement M. Lafay, l'atoxyl marche à pas de géant. »

L'atoxyl a d'abord été employé en 1902, contre les affections cutanées dans le service du professeur Lassar par Schild, qui s'en servait avec succès dans le *lichen ruber* et le *psoriasis*. Il usait d'une solution d'atoxyl à 20 0/0. Schild dit aussi avoir obtenu des succès dans la *maladie de Basedow* (augmentation de poids, réapparition des règles, diminution de l'exophtalmie). L'atoxyl a aussi donné de bons résultats dans l'acné nécrosant.

En 1903, les recherches changent de direction et s'adressent plus particulièrement à trois ordres d'affections, les

maladies du sang, les affections nerveuses et la tuberculose.

Le rapport de M. Robert Koch, sur la maladie du sommeil qu'il étudiait dans l'Est Africain, nous avait fait connaître un certain nombre de détails assez intéressants. quand vers la fin de 1906 les journaux politiques annoncèrent sur la foi d'un télégramme, que M. Koch avait trouvé le traitement spécifique de la maladie du sommeil. M. Koch se montrait évidemment beaucoup plus réservé dans son mémoire. Il n'en était pas moins vrai que le traitement de la maladie du sommeil par les injections d'atoxyl lui avait donné des résultats très remarquables.

Ces injections à la dose de 50 centigrammes, de la solution à 10 0/0, faites dans la région du dos, semblaient agir sur le trypanosome de la même façon que la quinine sur l'hématozoaire des fièvres paludéennes. L'examen de la lymphe des ganglions cervicaux hypertrophiés permettait de constater qu'à partir de la sixième heure après l'injection d'atoxyl, le nombre des trypanosomes commençait à diminuer et qu'on n'en trouvait plus à partir de la huitième heure.

Les recherches de MM. Uhlenhuth, Gross et Bickel (*Deut. med. Wochensch*, 1907, n° 4, p. 129) sur la dou-rine et sur la spirillose des poules, mettent en lumière les effets presque spécifiques de l'atoxyl dans ces deux affections.

Ces auteurs ont constaté que, si vingt-quatre heures après l'infection provoquée, on injecte au rat 2 à 3 centigrammes d'atoxyl, les trypanosomes disparaissent du sang au bout de quinze à vingt heures. Un autre fait intéressant

constaté par Uhlenhuth et ses collaborateurs, est que l'injection de 2 ou 3 centigrammes d'atoxyl faite en même temps que l'injection sous-cutanée de sang contenant des trypanosomes, fait avorter l'infection.

La fièvre recurrenle ou typhus à rechute, figure aussi parmi les maladies à spirilloses de nature à intéresser le médecin français, au point de vue de l'efficacité que semble posséder à leur égard l'atoxyl. Les observations de M. Glaubermann (*Berlin. Klin. Woch.*, 9 sept. 1907) assistant de l'hôpital de Yaousa à Moscou, en témoignent hautement. Enhardis par de tels succès, les expérimentateurs conçurent l'idée légitime d'essayer ce composé arsenical dans les autres infections à trypanosomes et à spirilles, ceux-ci, d'après Schaudinn, n'étant qu'une forme de développement de ceux-là. Les analogies de structure, les parentés microbiologiques qui existent entre le trypanosome et le tréponœma pallidum, devaient naturellement conduire à expérimenter l'atoxyl dans le traitement de la syphilis.

Mais une question se pose : pourquoi donc a-t-il fallu tous ces antécédents, pourquoi donc a-t-on attendu la mise en œuvre de l'atoxyl dans les maladies à protozoaires pour employer ce sel arsenical contre la syphilis et penser à en faire une étude systématique ? N'y a-t-il pas longtemps, comme nous avons tâché de le mettre en relief, que l'arsenic est considéré comme un antisiphilitique.

Mais qu'est-ce donc que l'atoxyl ?

« L'atoxyl, disent les fabricants allemands, est l'anilide de l'acide méta-arsénique ; il possède la formule de constitution $C^6H^5AzHAsO^2$, et contient par conséquent 37,

69 0/0 d'arsenic. C'est une poudre blanche, inodore, de saveur légèrement salée, soluble dans 4 parties d'eau chaude et dans 5, 9 parties d'eau froide. Les solutions peuvent être maintenues longtemps à l'ébullition sans être décomposées. »

Mais un chimiste distingué, M. Fourneau, l'inventeur de la stovaine, nous fait une tout autre réponse :

« La formule donnée par les fabricants d'atoxyl, dans le but probable de dérouter la concurrence, est fausse ; l'atoxyl n'est pas l'anilide de l'acide méta-arsénique, mais le sel monosodique de l'anilide de l'acide ortho-arsénique.

L'atoxyl ne possède pas la formule $C^6 H^5 Az HAs O^2$, mais bien la formule



L'atoxyl ne contient pas 37, 69 0/0 d'arsenic, mais seulement 29 0/0.

« L'atoxyl est un produit connu depuis longtemps. Il n'a pas été découvert par un Allemand, mais par Béchamp en 1863, qui l'a obtenu en chauffant l'arséniate d'anilide ».

Comment utiliser le médicament et à quelles doses ?

A ce double point de vue, les auteurs ne sont pas d'accord entre eux ; ils ont recours à l'absorption buccale, à la voie sous-cutanée et à l'injection intra-veineuse, à des doses très variables.

1° *Voie gastrique.* — L'atoxyl se donne en pilules, en paquets, en pilules comprimées de 5 centigrammes, à la dose de trois à quatre par jour, une semaine sur deux.

M. Rénon emploie l'atoxyl en cachets de 10 centigram-

mes, à raison de deux à trois de ces cachets par jour ; en solution, il prescrit :

Atoxyl.	1 gr.
Eau distillée	150 gr.

Une cuillerée à soupe contient 10 centigrammes d'atoxyl.

Prendre une, deux ou trois cuillerées par jour, dans un peu d'eau.

C'est à cette dose et à ce mode que nous avons toujours eu recours.

2° *Injectons sous-cutanées.* — On utilise les formules suivantes :

1° Atoxyl.....	5 centigrammes
Eau distillée.....	1 centimètre cube
Pour une ampoule	
2° Atoxyl.....	10 centigrammes
Eau distillée.....	1 centimètre cube
Pour une ampoule	
3° Atoxyl.....	1 gr. 50
Eau distillée.....Q.S.P...	10 centimètres cubes

Un centimètre cube de la solution représente 15 centigrammes d'atoxyl. Il est impossible de faire une solution plus concentrée, car 100 grammes d'eau, à la température ordinaire, dissolvent 20 grammes seulement d'atoxyl. M. Rénon injecte 2 centimètres cubes de cette solution à la fois, soit 30 centigrammes ; il répète ces injections tous les deux, trois ou quatre jours.

Schild injecte des solutions aqueuses chaudes à 20 0/0

de la façon suivante : première injection, 4 centigrammes ; deuxième, 5 centigrammes ; et ainsi de suite, de manière à administrer à la cinquième, 20 centigrammes, dose qu'il maintient jusqu'à la fin du traitement.

E. Van Campenhont injecte tous le cinq jours, à doses croissantes, une solution d'atoxyl à 5 ou 10 0/0, en commençant par 20 centigrammes, pour atteindre si besoin 80 centigrammes.

P. Salmon procède de façons différentes suivant les cas : trois injections de 50 centigrammes en six jours et une d'un gramme le dixième jour ; quatre injections de 50 centigrammes en neuf jours ; 3 gr. 30 d'atoxyl en neuf jours ou 2 gr. 90 en sept jours.

3° *Injections intra-veineuses.* — Pour éviter l'action irritante locale des injections sous-cutanées, F. Mendel conseille l'injection intra-veineuse comme beaucoup mieux tolérée : 50 injections faites au même endroit d'une veine n'ont laissé aucune trace appréciable. Il préfère la solution à 15 0/0 qui offre sur celle à 20 0/0 l'avantage de ne pas cristalliser par refroidissement. L'injection de 20 centigrammes tous les deux jours peut être continuée pendant trois ou quatre semaines.

J. Moller opère d'une façon analogue dans la tuberculose pulmonaire et obtient d'excellents résultats. Il utilise le même traitement et avec succès, dans les maladies du cœur, les lésions valvulaires, la myocardite, etc.

Uhlenhuth, Hoffmann et Roscher, déclarent qu'ils avaient les premiers commencé l'étude expérimentale de l'atoxyl sur des singes inoculés de syphilis, mais que leurs résultats avaient été d'autant moins concluants que des doses

de 0 gr. 08 à 0 gr. 1 d'atoxyl, longtemps prolongées, finissaient par influencer défavorablement la santé des animaux et même par provoquer rapidement leur mort. De même M. le professeur Lassar, après une première série d'études, était ainsi arrivé à une conclusion négative. Il adressa la lettre suivante à la *Berl. Klin. Wochen.* (22 avril 1907, p. 491).

« La *Presse Politique* de Paris publie à la ronde une note annonçant une découverte faite à Paris et d'après laquelle l'acide anilide méta-arsénique serait un nouveau médicament curateur contre la syphilis. J'aurais volontiers fait une réclamation de priorité au sujet de ce moyen thérapeutique, étant donné que dès l'automne de l'année dernière, j'ai essayé l'atoxyl contre la syphilis chez un grand nombre de malades.

« Malheureusement, l'essai a donné des résultats absolument négatifs, résultats qui ont du reste été publiés dans la communication d'Ehrlich sur les trypanosomes à la Société de Médecine berlinoise dans sa séance du 13 février de cette année. Il serait tout à fait inutile de revenir là-dessus si le public et les malades ne se ruaient sur cette nouveauté inefficace.

« Pour le moment, il faut dire que l'atoxyl ne fait rien dans la syphilis. Il faut donc répéter cela et ajouter que mon expérience m'a permis de savoir que l'atoxyl n'est pas un médicament anodin, et qu'il peut dans certaines conditions produire des effets accessoires fâcheux ».

M. Paul Salmon, qui travaille à l'Institut Pasteur dans le laboratoire de M. Metchnikoff, tenant compte des quantités de ce médicament que supportent les sujets atteints

de la maladie du sommeil, a été conduit à l'administrer aux syphilitiques dans des conditions semblables ; mais il a reconnu bientôt que le tréponema pallidum est plus résistant que le trypanosome, et qu'il ne suffit pas pour parer aux accidents syphilitiques, d'introduire rapidement 4 gr. 50 du médicament dans l'organisme ; il a alors renouvelé les injections à doses plus ou moins élevées, et a obtenu des résultats si remarquables, qu'il a fait connaître dans ses communications du 16 mars et du 13 avril dernier à la Société de Biologie, communications qui ont eu un grand et légitime retentissement. Il rapportait l'histoire de quatre individus syphilitiques, soumis à des injections de l'anilide méta-arsénique : les résultats obtenus étaient des plus encourageants. Le premier était atteint de syphilides papuleuses hyperdrophiques généralisées sur les membres et sur la face. Il reçut trois injections de 50 centigrammes en six jours, une injection de 1 gramme le dixième jour. Les papules passèrent par une phase d'affaissement, un changement de teinte, du rouge au brun ; et finalement une macule brune et d'apparence cicatricielle, marqua la place de chaque papule. La guérison fut complète en moins de deux semaines.

Le second individu était porteur de roséole papuleuse. On lui fit quatre injections de 50 centigrammes d'atoxyl en neuf jours. Disparition rapide des papules et pâlissement de la roséole.

Dans le troisième cas, il s'agissait encore d'une roséole papuleuse et d'une violente céphalée nocturne guéries avec 3 gr. 30 d'atoxyl.

Le quatrième cas était représenté par une gomme syphi-

litique. L'individu reçut 2 gr. 90 d'atoxyl en sept jours. « Le septième jour, dit Salmon, la gomme était en voie de réparation rapide, aussi nettement que si l'on avait donné l'iodure de mercure. »

On comprend aisément avec quel grand intérêt le monde médical accueillit une telle communication. Pouvait-on dès maintenant, à propos de l'arsenic, prononcer le terme de médicament spécifique de la vérole ? M. Salmon, après de telles constatations et observant encore à ce moment d'autres cas en traitement et en voie de guérison, n'hésitait pas à le proclamer. Il avait constaté que la tendance était manifeste vers la guérison et déjà visible trois jours après une seule injection de 50 centigrammes d'atoxyl ; et qu'en moins de deux semaines la guérison était complète, au moins aussi rapidement obtenue qu'avec le mercure.

Lors de sa seconde communication, le 16 avril, il avait traité par cette méthode 27 malades atteints de syphilis. MM. les Drs Hallopeau, A. Renault et Humbert qu'avait à juste titre vivement intéressé sa communication du 13 mars, avaient bien voulu s'intéresser à ses recherches et lui confier des malades. M. Salmon, dans une note aussi nette que précise, faisait nettement ressortir la démonstration de l'action de l'arsenic par :

La constance des résultats. — La réaction modificatrice favorable s'était manifestée à toutes les périodes, primaire, secondaire et tertiaire de la vérole, et de façon telle qu'elle était appréciable à l'œil.

La rapidité d'action du médicament. — « L'arsenic s'absorbe et agit vite », disait M. Salmon. Chez 5 malades, les papules s'affaissaient et changeaient de teinte,

d'une façon visible vers le troisième jour ; des ulcères, des gommes s'étaient améliorées en peu de jours. La dyphasie de l'angine syphilitique avait diminué en deux ou trois jours.

La modification rapide des lésions. — Les faits suivants rapportés par M. Salmon, suffisent à le prouver : chancre de douze jours arrêté et cicatrisé en six jours (2 gr. 50 d'atoxyl en cinq jours). Papules généralisées disparues en quatorze jours (4 gr. 20 d'atoxyl en quatorze jours). Plaque muqueuse de la lèvre de 3 centimètres de largeur, cicatrisée en dix-neuf jours (6 gr. 30 d'atoxyl en vingt et un jours). Syphilides psoriasiformes de la main effacées en douze jours (3 gr. 40 d'atoxyl en onze jours). Glossite érosive (syphilis de trois ans) transformée en sept jours (3 grammes d'atoxyl en six jours). Ulcère tertiaire (syphilis de vingt-cinq ans) de 3 centimètres de largeur, réduit à quelques millimètres en douze jours (2 gr. 90 d'atoxyl en huit jours). Ostéopériostite gommeuse du péroné, guérie moins de trois semaines (3 gr. 80 d'atoxyl en onze jours).

Comme pouvait justement dire M. Salmon, après la constatation de tels faits, il semble que l'arsenic ait agi au moins aussi promptement que le mercure. M. Salmon avait employé des doses d'atoxyl variant de 0 gr. 50 à 1 gramme, dose maxima qu'il n'avait jamais dépassée. En général les malades ne ressentaient aucun inconvénient avec des doses répétées de 0 gr. 75 et de 1 gramme ; il avait utilisé sans incident plus de 100 doses au-dessus de 50 centigrammes.

Un syphilitique avait reçu 6 gr. 30 en vingt et un jours ; chez une femme atteinte de cachexie cancéreuse et d'albuminurie, 2 gr. 20 en huit jours ont été parfaitement sup-

portés. M. Salmon avait cependant constaté qu'avec une dose élevée d'atoxyl, des accidents d'intolérance, quoique rares, pouvaient se manifester, consistant en nausées, vomissements, coliques ; ces symptômes passagers, durant quatre heures, étaient aisément calmés par l'opium. De plus, M. Salmon disait ne les avoir constatés que chez des individus en état de moindre résistance ; il les avait observés chez un cachectique, chez un syphilitique déprimé par une stomatite mercurielle chronique.

Cependant dans sa deuxième note, pour éviter tout danger, il conseillait dans la pratique courante des doses de 50 centigrammes de la solution pour cent, répétés tous les deux jours pendant deux à trois semaines.

Le professeur Lassar attribua ses insuccès à la faible dose d'atoxyl employée (0,20 pour les deux jours). Suivant les conseils de M. Salmon, il eut recours, pour les cas suivants, à des doses notablement plus fortes, et cette fois les résultats furent véritablement satisfaisants. Il les communiqua à la Société de médecine interne (*Deutsche Med. Woch.*, n° 27). Au total, il y présentait 28 cas traités : 22 hommes et 6 femmes. Toute les formes de la syphilis y étaient représentées : 3 infections au début, 19 cas avec manifestations secondaires, 5 cas de syphilis « galopante » et une syphilis tertiaire.

De ces 28 malades, 16 n'avaient jamais été soumis au traitement mercuriel. Chez tous, l'atoxyl fut administré en injections intra-musculaires, à la dose de 50 à 60 centigrammes pour les hommes, et de 40 centigrammes pour les femmes. Ces doses injectées d'abord tous les deux jours, ne le furent ensuite que tous les trois jours. La quantité

totale d'atoxyl injecté ne dépassa jamais 6 gr. 20 pour chaque malade.

M. Lassar a vu, dans tous les cas, les symptômes rétro-céder manifestement sous l'action du médicament. « Les ulcères surtout dit-il, ont été très sensiblement améliorés. »

Cependant M. Hallopeau, poursuivait ses études sur cette nouvelle méthode thérapeutique et devait bientôt faire à l'Académie une communication retentissante. Il avait soumis au traitement intensif par l'anilarsinate de soude tous les malades qui s'étaient présentés à son observation dans des conditions favorables à l'étude de la médication, aussi bien dans sa clientèle privée qu'à l'hôpital, et la richesse de son service de Saint-Louis est telle qu'il était arrivé en cinq semaines, au chiffre de 72 observations ; il s'est constamment servi comme MM. Salmon et Lassar, de la solution à 10 0/0 en injections dans les parties de la région fessière considérées comme lieux d'élection pour l'huile grise ; la dose injectée a varié presque constamment de 75 à 50 centigrammes ; le nombre des injections renouvelées trois fois par semaine, a oscillé presque exclusivement entre cinq et neuf. M. Hallopeau avait eu le soin de choisir, en règle générale, des malades qui n'étaient pas sous l'influence d'une médication mercurielle, sauf ceux chez lesquels une nouvelle manifestation s'était produite pendant le cours de cette cure.

Les résultats favorables qu'il a constaté ont pleinement confirmé ceux qu'avaient obtenu MM. Salmon et Lassar ; chez un malade, dit-il, atteint d'une syphilis maligne précococ, que nous avons vu plusieurs fois depuis deux ans

être affecté de lésions résistant à un traitement intensif par le mercure et l'iode, des ulcérations grandes comme des pièces de vingt sous ont été complètement cicatrisées après la sixième injection de 75 grammes d'arnisilate sodique.

M. Hallopeau avait, par contre, constaté que les infections associées résistaient au traitement. Ces accidents ne sont-ils pas aussi rebelles au mercure et à l'iode ? Des syphilides secondaires ulcéreuses, une ulcération labiale à laquelle s'était surajouté une pourriture d'hôpital sont restées réfractaires. Les condylomes végétants, dans lesquels interviennent des microbes associés ont résisté de même à la médication.

M. Hallopeau signala l'absence d'action sur les leucoplasies linguales : c'est qu'il ne s'agit plus là de syphilomes, mais bien d'entéropathies syphilitiques sur lesquelles aucun traitement spécifique ne peut avoir d'action.

M. Hallopeau, au moment de sa communication, arrivait en réunissant ses chiffres à ceux de MM. Salmon et Lassar à 124 observations.

De nombreux auteurs étrangers, enthousiasmés des résultats obtenus en France et en Allemagne, ont voulu expérimenter le nouveau venu dans la thérapie syphilitique. Alors de tous côtés arrivent de nouvelles observations ; de nouvelles communications sont faites tous les jours, ce thème fait sans cesse l'objet de nouveaux articles. L'attention de tous est éveillée : chacun veut contrôler les nombreux bienfaits signalés ; partout les syphilitiques sont soumis à la médication atoxylée.

De notre côté, nous avons voulu l'expérimenter ; mais

obligé pour des raisons personnelles d'accomplir le plus tôt possible notre dernier acte de scolarité, nous n'avons pu réunir que le modeste chiffre de 17 observations. Nous regrettons vivement que les circonstances ne nous aient pas permis de rester plus longtemps dans le service de M. le D^r Balzer, à l'hôpital Saint-Louis, où nous prenions plaisir à entendre chaque matin son enseignement familial et pratique au lit du malade.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Chancre induré du gland

M..., trente-deux ans, électricien. Salle Devergie, n° 8.

Entré le 10 septembre 1907.

Pansements locaux. Le malade est mis au traitement par l'atoxyl.

Injections trihebdomadaires d'atoxyl, à raison de 20 centigrammes chacune, de la solution à un dixième.

Après la quatrième injection, le chancre loin de rétrocéder continuait toujours de s'étendre, sans présenter toutefois un caractère phagédénique.

Après la cinquième injection le malade quitte le service.

Le chancre est plus grand et la roséole apparaît.

Remarque. — La modication atoxylée ne semble avoir aucune influence sur l'évolution de l'accident primitif.

OBSERVATION II

Roséole maculeuse intense généralisée, violente, céphalée nocturne, nombreuses plaques muqueuses sur la paroi postérieure du pharynx et le pilier postérieur du voile du palais ainsi que la lèvre inférieure.

Hu, garçon de café.

Salle Devergie, n° 54.

Entré à Saint-Louis le 20 janvier pour un chancre apparu depuis quinze jours. Quitte l'hôpital un mois après le 19 février, mais trois semaines après sa sortie, le malade a l'attention éveillée par l'apparition de taches rouges sur la poitrine qui vont s'étendant et se multipliant. Il se rend alors tous les deux jours à Saint-Louis, salle Henri IV, où il reçoit une injection mercurielle. Après sept injections, le malade ne voyant aucune amélioration et ne voulant plus de piqûres qui le faisaient souffrir, il entre dans le service de M. le Dr Balzer, le 25 mai 1907, n'ayant pas pris de mercure depuis le 1^{er} avril.

Atoxyl par la voie digestive, 30 centigrammes en trois cuillerées par jour. A l'échéance du traitement, disparition complète de la roséole. Les plaques muqueuses persistent, mais diminuées. La céphalée a disparu et le malade peut dormir tranquillement.

OBSERVATION III

Plaques muqueuses hypertrophiques de la vulve et de l'anus

M... L..., domestique, vingt et un ans. Salle Alibert, n° 39.

Entrée le 1^{er} avril 1907.

Chancre induré de la lèvre supérieure diagnostiquée le 29 janvier 1907, à la consultation de Saint-Louis.

La malade entre salle Alibert et y reste un mois. Reçoit alors quatre injections d'huile grise et prend deux pilules de Dupuytren par jour. Laisse bientôt l'hôpital, complètement guérie, mais ne tarde pas à y revenir.

Après deux piqûres d'huile grise et deux pilules par jour, la stomatite se déclare et commande la suspension du traitement mercuriel, l'examen de la bouche révèle une très mauvaise dentition, les molaires sont représentées par des chicots.

Elle est soumise alors au traitement par l'atoxyl administré par la voie sous-cutanée.

Le 30 avril	1 ^{re}	injection de	0,60
Le 2 mai	2 ^e	—	0,50
Le 5 mai	3 ^e	—	0,50
Le 8 mai	4 ^e	—	0,40
Le 11 mai	5 ^e	—	0,40
Le 14 mai	6 ^e	—	0,40
Total			<u>2,80</u>

Remarque. — Après cette série d'injections, l'état de la malade reste stationnaire, mais il serait injuste de mettre ce fait au passif du nouveau venu dans la thérapie syphilitique, car nous savons combien rebelles sont les infections secondaires des régions vulvaires.

OBSERVATION IV

Syphilides tuberculeuses miliaires, généralisées sur un fond de roséole. — Plaques muqueuses pharyngées

Mathilde L..., dix-huit ans, Salle Alibert, n° 5.

Entrée le 23 juillet.

Pleurésie en 1901.

L'affection pour laquelle elle vient consulter, remonte au début de juillet 1907, et s'est alors manifestée par un mal de gorge et des boutons sur le corps.

Certaines syphilides sont encore très jeunes, et d'autres sont en voie de régression.

Rien aux organes génitaux.

On commence le traitement par l'atoxyl, le 24 juillet, à raison de 2 cuillerées à soupe par jour. Le 8 août on cesse l'atoxyl. Amélioration du mal de gorge. Quelques papules disparaissent. On continue le traitement par l'arséniate de soude, à raison de 1 centigramme par jour par la voie digestive, jusqu'au 17 août.

A partir de cette date, on continue le traitement en injections sous-cutanées de 5 milligrammes jusqu'au 26 août.

Les syphilides restent stationnaires et n'ont aucune tendance à la régression.

Remarque. — On sait combien est rebelle cette forme qui résiste si souvent au traitement mercuriel.

OBSERVATION V

Syphilides papuleuses disséminées et infiltrées. Plaques ruqueuses hypertrophiques de la vulve.

R... Marie, dix-huit ans. Salle Alibert n° 32.

Entrée dans le service le 19 juillet 1907.

N'avait jamais été malade lorsqu'en mai 1901 elle remarqua sur le corps des taches rouges qui devaient être la roséole et par conséquent permettraient de faire remonter le début de l'infection vers le début d'avril.

Quelque temps après apparurent des boutons sur tout le corps et surtout aux jambes. N'a encore suivi aucun traitement.

A pris pendant quinze jours deux cuillerées à soupe de sirop antiscorbutique et de la solution d'atoxyl à 10 o/o. Après le traitement, les plaques sont moins saillantes, les papules ne présentent plus aucune infiltration. L'amélioration est sensible.

OBSERVATION VI

Syphilides papulo-tuberculeuses disséminées, très infiltrées, psoriasiformes par place.

Syphilides érosives presque ulcéreuses des commissures labiales.

T..., camionneur, trente-six ans, 24, rue Lorillon, salle Devergie. n° 27.

L'accident primitif, localisé au gland, date du début de janvier. Le malade ne s'en soucie nullement et remarque vers la

fin de ce mois des « boutons » disséminés sur tout le corps et qui auraient persisté jusqu'au 10 juillet sans avoir jamais rétrocedé.

A cette époque seulement, il se décide à aller à la consultation de l'hôpital Saint-Louis. Il est reçu dans le service de M. Hallopeau (salle Bazin), où il séjourne du 10 juillet au 18 août. Il y est mis au traitement par l'atoxyl ; il reçoit quatre injections, les deux premières à trois jours d'intervalle et les deux autres hebdomadairement.

Le 18 août, le malade quitte le service, complètement guéri. Dès lors il ne se soigne plus et se livre à des excès d'alcool.

Le 5 septembre, il remarque des lésions à la bouche et de nouveaux *boutons* sur tout le corps.

Le 10 septembre, il entre dans le service de M. Balzer, est de nouveau mis au traitement par l'atoxyl, en injections intramusculaires, à raison de 20 centigrammes tous les deux jours, de la solution à 10 o/o.

Le 24 septembre. Amélioration sensible et dont le malade est très satisfait.

Le 30 septembre. Les papules se sont affaîssées, toute infiltration a complètement disparu. On ne remarque plus de taches brunes.

Il quitte sur sa demande le service, ayant reçu dix injections de 20 centigrammes.

OBSERVATION VII

Sur le tiers supérieur des deux jambes cicatrices disséminées de syphilides ulcérées, et sur les deux tiers inférieurs de la cuisse gauche, large surface criblée de cicatrices pigmentées et de syphilides tuberculeuses et tuberculo-ulcéreuses disséminées en groupes.

M. E..., journalière, cinquante-trois ans. Salle Alibert, n° 34.

Accident primitif ignoré. Début en 1890 par des syphilides ulcérées sur la cuisse gauche et les deux jambes. Traitée à Saint-Louis avec des pilules, une pommade et de l'iodure de potassium, la malade guérit complètement en quinze jours et dès lors ne suit plus aucun traitement, et quatre ans après les mêmes lésions réapparaissent à la cuisse gauche ; elle ne s'en soucie pas tout d'abord ; mais par suite de l'extension des lésions, elle se décide à entrer dans le service de M. le Dr Balzer le 19 juin 1907.

Trois cuillerées à soupe d'atoxyl par jour, pendant quinze jours. Après le cinquième jour on pouvait remarquer déjà une tendance très nette à la guérison. De nombreux éléments qui avaient auparavant les dimensions de pièces de 50 centimes et de 1 franc, n'avaient après traitement que les dimensions d'une lentille.

Remarque. — La malade accuse après le traitement une recrudescence de forces.

OBSERVATION VIII

Nombreuses syphilides tuberculeuses, très infiltrées, disséminées en groupe, en coups de plomb sur tout le tronc, à la région sacro-lombaire. Au niveau des deux omoplates, nombreuses cicatrices de syphilides tuberculeuses. Au niveau du sillon balano-préputial, syphilide ulcéreuse, ayant les dimensions d'une pièce de 50 centimes.

M..., cinquante-six ans, maçon, 37, rue Croix-Nivert.
Entré le 3 septembre. Salle Devergie, n° 53.

Le chancre siégeant à la verge, remonte à environ vingt-cinq ans. Le diagnostic en a été fait à l'hôpital Bichat où le malade fait, dès l'apparition du chancre, un séjour de deux mois. Il est soigné par des frictions. Cinq ans après, apparaissent des plaques muqueuses dans la bronche et des syphilides disséminées au dos.

Entre alors à l'hôpital Saint-Louis, salle Saint-Louis cautérisation des plaques et traitement par l'iodure de potassium. Laisse l'hôpital après une quinzaine de jours, non guéri. Les syphilides persistent au dos. Le malade reste dans cet état pendant vingt ans sans jamais se soigner. Ayant remarqué depuis quelques jours auparavant une plus grande extension des lésions, il se décide à rentrer à l'hôpital.

Ajoutons enfin que le sujet est un alcoolique. Il avoue prendre par jour, 3 litres de vin rouge et de l'absinthe.

Dès le lendemain de son entrée, le malade absorbe deux cuillerées d'atoxyle, soit 20 centigrammes par jour et deux

injections d'une solution au dixième à deux jours d'intervalle la première de 20 centigrammes ; la deuxième de 10 centigrammes.

Part de l'hôpital le 16 septembre, treize jours après son entrée.

Amélioration très sensible, disparition complète de tout, infiltration.

OBSERVATION IX

Syphilides papulo-tuberculeuses généralisées, plus marquées au dos et aux membres où elles se présentent en groupes, en cercles. Plaques muqueuses pharyngées.

G... Victorine, blanchisseuse, trente-deux ans. Salle Albert, n° 27.

Entrée le 4 juin 1907. Accident primitif ignoré, nie tout antécédent spécifique. A eu une fausse couche de six semaines. Dit avoir eu au mois de mars 1907 l'attention éveillée par une éruption disséminée sur tout le corps. Ne s'en soucie d'abord nullement. La malade présente une très mauvaise dentition. Le maxillaire inférieur ne porte que quatre chicots. Au maxillaire supérieur, seules deux canines et une incisive persistent, mais cassées.

Le jour même de son entrée, la malade est soumise au traitement par l'atoxyl et pendant une période de quinze jours prend trois cuillerées par jour, deux le matin et une le soir, soit 3 centigrammes.

A l'échéance du traitement, on peut aisément remarquer que

les papules se sont complètement affaissées, que toute infiltration a rétrocedé et que les plaques muqueuses ont sensiblement diminué.

L'amélioration, très sensible, va s'accroissant après la suppression du traitement et le 12 août la malade quitte l'hôpital à peu près guérie.

Remarque. — La malade entre de nouveau dans le service le 12 septembre, car elle a remarqué la récurrence des lésions. Elle est alors soumise au traitement mercuriel et ioduré.

OBSERVATION X

Syphilides ulcéreuses du gland et du prépuce

P..., cordonnier, vingt-trois ans, rue Saint-Maur, n° 198. Salle Devergie, n° 12.

Entré à l'hôpital Saint-Louis le 19 avril 1907, pour un chancre induré de la verge, reçoit dans l'intervalle de vingt-sept jours, vingt injections d'un sel mercuriel. Quitte l'hôpital le 14 mai à peu près guéri. Après un repos de huit jours, reçoit toutes les semaines une injection d'huile grise. Entre de nouveau à l'hôpital le 4 juin.

Il reçoit 30 centigrammes d'atoxyl pendant quinze jours. A l'échéance du terme, il n'y a absolument aucune amélioration, l'état est stationnaire.

Le 1^{er} juillet, le malade, soumis au traitement mercuriel prend 2 pilules de Dupuytren par jour et une injection d'huile grise par semaine.

Le 1^{er} août après l'absorption de 60 pilules et quatre injec-

tions d'huile grise et des bains locaux au permanganate de potasse, l'état du malade reste stationnaire.

Quitte l'hôpital le 19 août sur sa demande.

Remarque. — Cette observation nous apprend combien rebelles sont les syphilides infectées secondairement, et que le mercure n'a pas eu plus de succès que l'atoxyl. Un exemple de plus de l'impuissance du traitement mercuriel.

OBSERVATION XI

*Syphilides tuberculeuses généralisées très infiltrées,
avec de nombreux éléments squameux*

J... Jean, vingt et un ans, 6, rue Royer-Collard. Salle Devergie, n° 48.

Entré le 20 août 1907. Le malade est amaigri et se sent faible ; il accuse une anorexie complète. L'examen du sommet droit révèle des craquements et de la matité.

Le malade qui n'a suivi aucun traitement antérieur prend trois cuillerées à soupe d'atoxyl par jour. Dès le cinquième jour l'éruption commence à pâlir et l'infiltration diminue pour disparaître complètement à l'échéance des quinze jours de traitement. Les papules sont complètement affaissées et ont laissé à leurs places des taches brunes.

Remarque. — Cette observation présente un double intérêt, non seulement le malade n'a jamais pris de mercure, mais encore très nettement tuberculeux, il accuse, après le traitement, une amélioration sensible de l'état général : il se sent plus fort et a grand appétit au point de « tout dévorer ».

OBSERVATION XII

Syphilides palpéuses de la vulve et du pli génito-crural
Syphilide ulcéreuse de la région

Maria L..., domestique, vingt-quatre ans, demeurant rue d'Austerlitz, n° 19.

Entrée le 17 septembre. Salle Alibert, n° 60.

Accident primitif ignoré.

Vers la fin du mois de juillet, la malade est prise d'une céphalée continue à paroxysmes nocturnes, s'atténuant sensiblement le matin pour reparaître le soir.

19 août. — De passage à Montluçon, elle va consulter un médecin qui lui ordonne des cachets d'antipyrine et de bromhydrate de quinine ainsi que des pédiluves à la farine de moutarde. La céphalée persiste avec la même acuité.

14 septembre. — La malade remarque à la vulve des *boutons* et à l'aîne de grosses adénites.

Revenant alors à Paris, elle s'arrête à Vierzon et va prendre une consultation à l'hôpital. On lui ordonne immédiatement des pilules protoïodure de mercure. Mais avant de se soumettre à ce traitement ; elle vient à la consultation de l'hôpital Saint-Louis. Le diagnostic est confirmé. La malade est soumise au traitement par l'atoxyl, en injections intra-musculaires, trihebdomadaires et de 20 centigrammes de la solution à 10 o/o. Elle reçoit ainsi onze injections, soit 2 gr. 20. L'infiltration a une tendance très nette à la rétrocession. Les papules sont plus petites.

OBSERVATION XIII

Syphilides ulcéro-gommeuses multiples avec infiltration périphérique, disséminées sur tout le corps, mais plus nombreuses aux membres inférieurs, où la plupart ont les dimensions d'une pièce de 2 francs.

B..., vidangeur, trente-quatre ans, rue Catulienne (Saint-Denis), n° 24. Salle Devergie, n° 28.

Entre dans le service le 25 juin pour un chancre induré siégeant à la face latérale gauche du scrotum, datant de quinze jours. Prend deux pilules de Dupuytren par jour.

18 juillet. — Le chancre persiste. Aucune tendance à la guérison. On ajoute aux pilules deux cuillerées d'atoxyl, soit 0 gr. 20 par jour.

25 juillet. — Diarrhée, violentes coliques avec épreintes et ténisme rectal, nuit et jour. Le malade se présente jusqu'à vingt fois par jour à la garde-robe. Suppression immédiate de l'atoxyl. On continue le traitement avec les pilules.

31 juillet. — Les phénomènes intestinaux ont disparu complètement. Pour activer la tendance à la rétrocession très manifeste du chancre, on revient alors à l'atoxyl que l'on administre toujours par la bouche, concurremment avec les pilules. A cette seconde reprise, on ne note pendant dix jours consécutifs aucune intolérance.

11 août. — La diarrhée refait son apparition. Le malade accuse à ce moment cinq ou six selles par jour.

On supprime de nouveau l'atoxyl en laissant les pilules.

14 août. — Le malade quitte le service, complètement guéri de son chancre ; mais le diarrhée persiste.

Il entre de nouveau dans le service le 3 septembre. La diarrhée a toujours persisté. Le visage est émacié, le teint plombé, terreux. La palpation de l'abdomen est très douloureuse surtout dans la région de la fosse iliaque. Le malade accuse du sang dans les selles. Il n'a pas d'hémorroïdes.

Remarque. — Le chancre remontant au mois de juin, nous sommes en présence d'une syphilis maligne précoce, malgré la médication atoxylée à laquelle on doit incriminer cette diarrhée dysentérique.

OBSERVATION XIV

Gomme ulcérée de la région auriculo-parotidienne

M^{me} L... Lucie, blanchisseuse, trente-quatre ans, 111, rue du Temple.

Salle Alibert, chambre particulière avec son nourrisson.

Grand ulcère, ayant les dimensions d'une pièce de 5 francs, s'étendant en avant et en arrière du lobule de l'oreille qui est décollée sur toute sa hauteur, limité en bas par l'angle du maxillaire inférieur et empiétant en arrière sur la région parotidienne ; deux autres ulcérations de dimensions moindre, le long du bord inférieur du maxillaire inférieur, séparées de la précédente par un intervalle de peau saine d'un travers de doigt, l'autre au niveau de l'insertion supérieure du sterno-mastoïdien.

Entrée le 25 juin 1907. Nie tout accident primitif. A d'un premier mariage une fille de dix ans, en très bonne santé ;

puis fait une fausse couche de six mois. D'un second mari, elle a une fille actuellement âgée de quatre ans et un nourrisson de huit mois.

Début en 1899, par une gomme bientôt ulcérée, siégeant en avant du tragus, au-dessous de l'apophyse zygomatique. La malade va consulter M. le professeur Fournier. Après vingt jours de traitement à l'hôpital, elle continue à se soigner chez elle.

Jusqu'au mois de mai 1906, elle n'a jamais rien eu. A cette époque et à la même région, apparaît une ulcération dont elle ne se soucie guère au début et qui s'étend considérablement, de telle sorte que la malade se décide à entrer à l'hôpital.

Elle prend trois cuillerées d'atoxyl par jour, soit 30 centigrammes, jamais le moindre signe d'intolérance. Quinze jours après, amélioration très sensible qui va s'accroissant malgré la suspension du traitement.

Le 12 août, guérison à peu près complète ; la malade quitte l'hôpital. Elle y entre de nouveau le 12 septembre : les ulcérations réapparaissent.

OBSERVATION XV

Vaste ulcération gommeuse ayant détruit la partie gauche de la lèvre, le pilier antérieur, une partie de l'amygdale et du pilier postérieur, grosse adénite sous-angulaire maxillaire gauche.

Jeanne M..., brunisseuse, vingt-deux ans, demeurant 5, rue Morand.

Salle Alibert, n° 48. Entre dans le service le 2 septembre 1907.

Accident primitif ignoré. Au début de juin 1907, la malade, prise de maux de gorge, de céphalée violente, est reçue dans le service de M. Brocq. Elle y reçoit quatre injections d'un sel mercuriel soluble et laisse l'hôpital, non guérie. Le 20 juillet, après six semaines sans traitement, les maux de gorge empirent et la malade se décide à venir salle Alibert où avait été soigné son mari pour une blennorragie. M. le Dr Balzer, avant de la mettre au traitement spécifique, fait un prélèvement à la gorge qu'il examine au microscope. La malade qui devait revenir ne se présente pas. La lésion de la gorge s'aggrave. Le 2 septembre avec M. le Dr Molian, nous l'examinons et la mettons au traitement par l'atoxyl. Elle en prend trois cuillerées par jour.

Le 7 septembre, quatre jours après, elle est prise de vomissements et de coliques qui commandent la suspension immédiate du traitement.

OBSERVATION XVI

Gommes ulcérées de la jambe droite

Anna C..., teinturière, cinquante-sept ans. Salle Alibert, n° 14.

N'accuse aucun antécédent spécifique; son attention a été attirée vers 1893, du côté de la jambe droite par de petites ulcérations disséminées. Elle entre à l'hôpital Cochin où soignée par le repos et les compresses humides (?) elle guérit après un mois. Sortie de l'hôpital, la malade reprend ses occupations et ne suit aucun traitement. Huit ans après, en 1905, les ulcéra-

tions réapparaissent. Retour à Cochin ; même traitement, guérison en un mois. Rechute au mois de mai dernier.

La malade essaie pendant quelques jours de se soigner chez elle par le repos et les compresses humides ; mais les ulcères s'étendent de plus en plus ; elle se décide alors à entrer à l'hôpital le 4 juin 1907.

Le tiers supérieur de la même jambe est le siège de nombreuses cicatrices disséminées à la face antéro-interne, marques d'ulcères guéris.

Traitement. — Trois cuillerées d'atoxyl par jour pendant quinze jours. Dès le lendemain, la malade ressent des coliques et est prise de diarrhée. Suspension du traitement pendant deux jours, puis reprise jusqu'à l'échéance. A ce moment la malade laisse l'hôpital, complètement guérie.

Remarque. — Sans doute, la malade a été déjà guérie deux fois par le repos et les compresses humides, mais elle n'avait alors qu'un ulcère de petites dimensions et de plus la guérison n'est survenue qu'au bout d'un mois. Grâce à l'anilarsinate de soude, les deux grands ulcères ont complètement rétrocedé en quinze jours. — Notons encore que les phénomènes d'intolérance ont été passagers et n'ont pas empêché de poursuivre le traitement.

OBSERVATION XVII

Ulcération gommeuse de la jambe gauche

F... Gabrielle, cinquante ans.

Entrée le 19 juillet 1907.

Avoue avoir contracté la syphilis à l'âge de vingt et un ans. Se

soigna pendant quelque temps par la liqueur Van Swieten. Depuis cette époque, ne s'est jamais soignée et n'a pas eu d'accidents. La plaie pour laquelle elle vient consulter siège au tiers moyen de la jambe sur la face antéro-interne, elle est large comme une pièce de cinq francs, assez profonde, à fond jaunâtre et sanieux, à bords infiltrés. La malade raconte qu'elle a été précédée d'une petite tumeur dure, du volume d'une noix et dont l'ouverture a donné lieu à cette ulcération.

Elle porte à la face antérieure du genou des cicatrices de gommès anciennes remontant à une dizaine d'années.

Sur la cuisse droite existe une gomme récemment ulcérée en voie de cicatrisation.

Malgré son état de maigreur, la malade présente un état général relativement satisfaisant.

Rien aux poumons, rien au cœur.

A l'intérieur, deux cuillerées à soupe de sirop antiscorbutique et d'atoxyl représentant 20 centigrammes.

Le 24 juillet l'ulcère est bien détergé, il commence à bourgeonner.

Le traitement a cessé le 4 août.

La malade quitte le service sur sa demande le 11 août, très améliorée, mais non guérie. La plaie est réduite à la largeur d'une pièce de 2 francs ; le fond est bourgeonnant.

Il serait fastidieux de consigner dans notre travail, toutes les observations faites à l'étranger, mais il en est deux cependant qui méritent une mention particulière.

Rien ne saurait être plus démonstratif, pour la valeur d'un médicament nouveau, que le fait d'en obtenir un résultat positif là où les médications classiques échouent.

Tel fut précisément le cas de l'atoxyl dans une obser-

vation de syphilis maligne (*Syphilides ulcéreuses précoces.*)

Observation de M. Henck (*Berlin Klin. Woch.*, 2 sept. 1907) relatée dans une séance de la Société de Médecine de Munich. Il s'agissait d'un homme dont l'infection syphilitique remontait à dix-huit mois seulement. Comme première manifestation, il eut une éruption papulo-pustuleuse suivie de récédive au bout de six semaines. Dès lors, les accidents syphilitiques ne rétrocedèrent plus, malgré l'emploi énergique de divers procédés de traitement mercuriel et ioduré, et, depuis quatre mois, le malade demeurait couvert de papules ulcérées et fébricitant. Enfin, on se décide à essayer l'atoxyl dont on obtient, en effet, une amélioration considérable et des plus manifestes. Cette observation confirme la grande valeur de l'atoxyl dans les syphilides **ulcéreuses**, fait qu'un médecin belge, M. Duhot, avait récemment mis en évidence.

M. Duhot a en effet relaté (*Presse méd. belge* 10 août 1907) plusieurs observations de syphilis traitées par les injections d'atoxyl, dont les deux suivantes concernant des syphilides ulcérées, méritent surtout de fixer l'attention.

Observations relatées à la Société Médico-Chirurgicale du Brabant.

Dans la première, il s'agissait d'un jeune homme dont l'infection syphilitique remontait à sept ans et qui présentait des syphilides ulcéreuses sur le tronc, les jambes et les bras, ainsi que des troubles de la mémoire, l'empêchant de travailler.

L'auteur le soumit aux injections journalières d'atoxyl à la dose de 0 gr.50 par injection. Après huit jours de ce trai-

tement, les troubles de la mémoire s'amendèrent considérablement, pendant que les lésions ulcéreuses se cicatrisaient avec une étonnante rapidité. Le médicament fut parfaitement bien toléré.

La deuxième observation concerne un homme d'âge moyen, syphilitique depuis un an environ, qui, un mois après une cure énergique par les injections d'huile grise fut atteint de syphilides ulcéro-croûteuses ostracées, généralisées, qui couvraient la face, les épaules, la poitrine, le dos et les jambes. En l'espace de trente-cinq jours l'auteur lui fit dix-sept injections d'atoxyl dont quatre de 0 gr. 60 et treize de 0 gr. 50.

Après la septième injection, le malade fut pris de coliques intestinales et de gastralgie. Ces troubles se dispersèrent après vingt-deux jours de repos, et l'on put alors continuer les injections sans le moindre inconvénient. Sous l'influence de ce traitement, les lésions ulcéreuses se sont cicatrisées, ne laissant subsister, à leurs places, que des taches de coloration brun-rougeâtre, encore hyperémiées, assez pigmentées, surtout sur les jambes.

L'action de l'atoxyl, dit l'auteur, a été ici, vraiment merveilleuse, et cela aussi en ce qui concerne l'effet reconstituant de ce médicament. De fait, le malade très anémié avant le traitement par l'atoxyl, se trouve actuellement en un état de santé très satisfaisant, et il a pu reprendre ses occupations habituelles.

De ces deux faits, ainsi que de deux autres cas relatifs à des syphilides secondaires non ulcéreuses, l'auteur est amené à conclure que l'atoxyl, tout en possédant un pouvoir résolutif incontestable sur les manifestations secondai-

res habituelles de la syphilis, exerce une action surtout manifeste, voire même parfois extraordinaire, sur les manifestations ulcéreuses de cette affection.

L'action destructive qu'exercent sur le tréponème les injections pré-chaucréuses d'anilarséniate de soude témoignent de la haute valeur du médicament. MM. Metchnikoff et Salmon, ont étudié cette question par voie expérimentale. Or, voici le résumé de l'une des expériences de M. Metchnikoff. « On inocule sept singes macaques avec un même virus syphilitique ; puis, pendant la période d'incubation de la vérole, on injecte à deux de ces animaux une certaine dose d'axotyl. Or, tandis que chez les cinq singes non soumis au traitement arsenical, on voit apparaître le chancre, les deux macaques traités ne présentent aucun accident visible de syphilis.

On peut donc, par l'emploi de l'arsenic, empêcher le développement de la vérole inoculée, faire avorter la maladie. »

Selon toute probabilité, les autres sels arsénicaux auraient le même résultat.

« La prophylaxie de la syphilis par la pommade au calomel, conclut M. Metchnikoff dans sa communication au récent congrès d'hygiène réuni à Berlin, repose sur des faits expérimentaux rigoureusement établis. Seulement, cette méthode n'ayant d'efficacité que si elle est employée dans quelques heures qui suivent le contact infectieux, elle peut rester impuissante dans certains cas ».

Il est arrivé à M. Metchnikoff de recevoir des doléances de personnes venant constater qu'elles avaient été au contact avec des individus syphilitiques, plusieurs jours aupa-

ravant. A leur question : dans ces conditions la pommade au calomel peut-elle encore être utile ? M. Metchnikoff répondait naturellement par la négative. Mais persuadé que des exemples pareils sont loin d'être rares dans la vie courante, il a cherché avec ses collaborateurs quelque moyen préventif, capable d'empêcher l'éclosion de la syphilis à un moment où la pommade au calomel n'a plus d'action.

MM. Metchnikoff et Salmon ont eu l'occasion de faire deux applications de cette méthode chez l'homme. D'abord à une personne d'une haute culture intellectuelle, inquiète à la suite d'un contact suspect datant de vingt jours, ensuite à un neurasthénique privé de tout sommeil dans la crainte d'avoir été infecté. Ils reçurent tous deux deux injections de 50 centigrammes d'atoxyl, pratiquées à deux jours d'intervalle à la suite desquelles ils sont restés indemnes et sans le moindre symptôme d'intoxication arsénicale.

Comme M. Metchnikoff, nous ne voulons tirer aucune conclusion de ces deux observations, mais à l'avenir, quand on sera en possession de préparations arsénicales moins toxiques que l'atoxyl et cependant efficaces contre la syphilis, on pourra prévenir celle-ci pendant la période d'incubation, longtemps après que la pommade au calomel n'a plus d'action.

On pourrait, selon toute vraisemblance, arriver à guérir la syphilis comme on guérit la maladie du sommeil, si l'on pouvait continuer la cure pendant un laps de temps suffisant sans nuire au malade. Mais il n'en est malheureusement pas ainsi. « Il en résulte une ombre au tableau » sur laquelle nous devons insister, car il ne faut rien laisser

ignorer des inconvénients, des dangers que peut avoir son médicament sinon nouveau, du moins auquel on attribue des propriétés nouvelles. Le nom de guerre donné au sel arsenical répond à une idée erronée car le corps est toxique à un haut degré. L'anilarséniate de soude donne lieu par lui-même à des accidents parfois très pénibles, au point d'imposer souvent sa cessation immédiate. « Si le plus souvent, dit M. Hallopeau, ils sont bénins et de courte durée, ils prennent parfois un caractère des plus sérieux et peuvent même devenir inquiétants, les douleurs abdominales peuvent être très violentes et le poids des vêtements devenir intolérables. » On a observé des nausées, des vomissements, de la diarrhée, du refroidissement des extrémités, de la strangurie. M. Hallopeau a observé chez une jeune femme des lipothymies. Sur les 124 cas que nous avons énumérés, il en est 4 dans lesquels ces accidents ont été des plus graves.

« M. Lassar avait déjà affirmé de nouveau, après la reprise de ses expériences, que cette médication n'était pas sans présenter certains inconvénients : chez treize hommes, il n'observa aucun accident ; mais chez tous les autres, soit plus de la moitié de ses malades, troubles gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée, colique). Un de ces malades présenta en outre une albuminurie passagère, un autre des accidents de néphrite. Il put observer aussi des phénomènes de cystite (douleur, dysurie...) Mais chez les deux tiers de ses malades, M. Lassar a noté une augmentation très nette de poids pendant toute la durée du traitement.

« En résumé, conclut-il, le traitement de la syphilis par

l'atoxyl fait disparaître plus ou moins rapidement les manifestations extérieures de la syphilis, et en particulier, dans la syphilis galopante, il se montre d'une efficacité égale au traitement par les injections de calomel. Il constitue une arme nouvelle contre la syphilis, arme qu'il convient cependant de manier avec prudence à cause des effets secondaires nocifs que peut entraîner son emploi. »

M. Lassar, continuant néanmoins à appliquer la médication atoxylée, ne tardait pas à rapporter deux nouveaux cas de troubles oculaires assez inquiétants ; hémorragie rétinienne dans un cas (le malade avait reçu cinq injections de 5 grammes d'atoxyl), diminution considérable de l'acuité visuelle dans l'autre (la malade avait reçu au total 5 gr. 1 d'atoxyl en vingt six jours). Ces troubles furent d'ailleurs passagers.

Ces faits nouveaux méritaient de fixer l'attention et d'inspirer une crainte légitime. Dans le second cas, il s'agissait d'une femme de quarante-sept ans, forte buveuse et présentant des signes de névrite alcoolique, qui reçut en vingt-six jours 5 gr. 10 d'atoxyl en injections intramusculaires, peu de jours après la dernière de ces injections, elle fut prise de troubles visuels qui en quatorze jours aboutirent à une amaurose complète. L'examen du fond de l'œil, abstraction faite d'un petit foyer de choroïdite, n'a donné que des résultats négatifs. Il est donc bien probable que l'atoxyl a été la cause déterminante de cette cécité, et l'on ne peut se dissimuler que le passif du médicament se trouve ainsi gravement chargé. M. Hallopeau à qui n'a certes pas échappé la gravité d'une telle récusation a essayé de trouver des circonstances atténuantes. La

malade était atteinte de névrites alcooliques ; « on peut donc admettre, dit-il, qu'elle constituait un *locus minoris resistentiae* à l'action toxique du médicament ; puis la dose a été relativement élevée. »

Ce cas ne sont malheureusement pas les seuls dans lesquels l'atoxyl ait donné lieu à des troubles visuels ; nous rappellerons d'abord, celui déjà relaté par M. Hallopeau dans lequel l'amaurose est survenue après une médication continuée pendant plus de trois mois consécutifs.

D'autre part, l'atoxyl est employé contre la maladie du sommeil à doses parfois énormes ; des malades en ont reçu jusqu'à 55 grammes en quelques semaines. Or, dans la conférence qui a été tenue récemment à Londres pour la prophylaxie de cette maladie, M. Ayre Kopke, de Lisbonne, a vu, chez vingt-neuf malades traités par l'atoxyl, se produire six fois des troubles de la vision, et chez trois de ces sujets, ils ont abouti à la cécité. Gama-Pinto a pu constater chez eux l'atrophie du nerf optique. Dans un autre cas, il y eut une hémianopsie unilatérale, la dose minima a été de 5 gr. 50.

M. Watermann (*Berlin. Klin. Woch.*, n° 35) rapporte le cas suivant : il administra l'atoxyl à dix syphilitiques présentant des symptômes cérébraux et tabétiques, chez quatre individus ; il put constater une diminution très nette de l'acuité visuelle. Deux autres furent pris l'un d'une entérite, aiguë avec ictère, l'autre de troubles nerveux : vertiges, étourdissements, au point que le malade ne pouvait ni s'asseoir, ni rester debout. Ces accidents cessèrent quand on supprima l'atoxyl.

M. Ludwig Waelsh (*Munich med. Woch.*, n° 19) rapporte un cas intéressant d'intoxication par l'atoxyl.

Le patient reçut du 27 janvier au 20 février vingt-quatre injections représentant un total de 2 gr. 64 d'anilarséniate de soude. Il fut pris d'une fièvre de 39 degrés et d'une cystite avec dysurie très marquée. Ces accidents, selon l'auteur, ressortissent à l'anilide.

Vers la même époque M. Moses (*Berlin. Klin. Woch.*, n° 29) rapportait vingt-deux cas de syphilis traités par l'atoxyl. Il n'a jamais injecté à la fois plus de 30 à 50 centigrammes et, comme dose totale maxima, 4 gr. 90 en trois et quatre semaines. Il a observé quatre cas d'intolérance : chez l'un, un exanthème médicamenteux, chez les autres des phénomènes gastro-intestinaux, de l'albuminurie et de la dyspnée. Il n'a pas observé de troubles oculaires.

La communication que firent en juillet 1907, MM. Hallopeau et Raillet sur plusieurs *cas de lupus et de syphilis améliorés par l'anilarséniate de soude*, eut à subir de rudes assauts parmi les nombreuses objections auxquelles eut à répondre M. Hallopeau, celle de M. Lévy-Bing mérite de nous arrêter un moment.

Le nom de l'auteur et les faits avancés commandent une considération spéciale. M. Lévy-Bing, pour qui l'atoxyl non seulement n'agit pas toujours sur les manifestations syphilitiques, mais encore peut donner lieu à de graves accidents, rapporte un intéressant cas réunissant à la fois accidents oculaire, gastro-intestinal et déglobulisation très caractéristique. Le malade, atteint d'une atrophie syphilitique du nerf optique droit, fut soumis à des injections d'atoxyl. Il présenta bientôt des signes d'intoxication :

céphalée, vomissements, tendance à la syncope, et élévation de température qui atteignit jusqu'à 40 degrés.

Malgré les injections, l'œil gauche se prit à son tour. On suspendit alors l'usage de l'atoxyl et on fit des injections d'huile grise. Ces dernières injections améliorèrent les phénomènes oculaires. En outre le sang de ce malade fut examiné plusieurs fois au cours de ce traitement et on constata une diminution progressive du nombre des leucocytes, du nombre des globules rouges et de la quantité d'hémoglobine. Le fait est d'autant plus intéressant qu'après l'abandon du médicament et le recours aux injections d'huile grise, l'examen du sang montra une augmentation progressive du nombre des globules blancs et des globules rouges.

Une telle accusation, n'est certes pas sans importance à l'égard de la syphilis, affection essentiellement asthénisante.

Déjà le Dr Devergie, dans le cours d'une discussion académique, avait déclaré que l'arsenic était un hyposthénisant et qu'il l'avait presque constamment vu dans les traitements des maladies de la peau, amener l'anémie chez les sujets affectés de psoriasis, lesquels sont habituellement doués d'une forte constitution, où prédomine l'élément sanguin. Cette assertion contre laquelle s'était élevé le Dr Wahr, et que cet éminent praticien regardait comme le fait d'un mal entendu sur les doses, paraît en désaccord avec le témoignage que rend M. Devergie à l'efficacité de ce même médicament contre le diabète. Cette maladie, comme on sait, se résume en une élimination anormale et un épuisement rapide. Or si l'arsenic était un hyposthénisant,

quel contresens ne commettrait-on pas en l'employant contre une affection caractérisée par l'hyposthénie, par l'amaigrissement, l'affaiblissement et par une prostration progressive et générale.

Il n'y a que des reconstituants qui puissent lutter contre de tels phénomènes morbides, les faits cités par M. Devergie, à propos du diabète, sont donc une rectification de l'interprétation qu'il avait exposée au sujet du psoriasis. Des doses extrêmes formées d'arsenic favorisent la suractivité des processus et n'exercent aucune influence sur la métamorphose des albuminoïdes et l'élimination de l'azote. Aux doses un peu plus considérables, on observe tous les désaccords possibles : diminution du nombre des hématies d'où capacité moindre du sang pour l'oxygène et combustions moins actives, ou bien désagrégation exagérée des albuminoïdes sans que les réactions d'oxydation et de dédoublement soient poussées à bout ; ou bien encore oxydations exagérées par stimulation intense du système nerveux trophique, provoquant une augmentation de la désassimilation des albuminoïdes et des phénomènes de métamorphose au sein des cellules.

Le summum de l'action médicamenteuse et le début de l'action toxique sont ici, comme dans beaucoup d'autres circonstances et avec d'autres médicaments, séparés par des nuances extrêmement difficiles à saisir et conditionnés par des causes intercurrentes, la plupart du temps impossibles à prévoir.

M. Delpeuch, étudiant au laboratoire de M. Hayem, en 1880 l'action de l'arsenic sur le sang, a trouvé que celui-ci ne présente pas de modifications tant que la dose

d'arsenic n'a pas atteint un centigramme. Quand on arrive à ce chiffre, le résultat est constant ; le nombre des globules rouges diminue, mais au fur et à mesure que cette diminution se produit, la quantité d'hémoglobine augmente dans les globules intacts, de sorte que la richesse du sang en matière colorante ne subit que peu de variations. D'autre part, les globules blancs et les hématoblastes ne présentent que peu de modifications. Le mercure lui même, peut-il être donné sans dommage pendant un temps prolongé ?

La réaction du mercure sur le sang passe pour la caractéristique spéciale de l'anémie syphilitique.

Mais après avoir corrigé les altérations syphilitiques, ne devient-il pas à son tour un altérant.

Pour un temps, il fait bien, il enrichit le sang ; au delà, il l'appauvrit, il devient nocif. Stoukovenkoff et Zellenem (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie de 1894*) l'ont bien mis en évidence.

Sous l'influence des premières injections (6 à 16) de la solution benzo-mercurique, la quantité du pourcentage de l'oxyhémoglobine augmente ordinairement jusqu'à retrouver le taux normal, on constate en même temps le relèvement en nombre des globules rouges. Dans la seconde moitié (16 à 30 injections) du traitement benzo-mercurique, le pourcentage de l'oxyhémoglobine diminue graduellement. Dès lors le cas d'anémie signalé après l'administration de l'atoxyl relève-t-il de la syphilis elle-même ou d'un traitement mal dirigé, ainsi qu'il en pourrait résulter avec le mercure ? Des examens hématologiques à différentes périodes du traitement peuvent seuls résoudre

le problème. Mais qu'il en soit, la clinique ne nous a jamais révélé un tel méfait ; nous n'avons jamais observé ce type asthénique qui déprime tout l'être, se traduit par la langueur, un affaiblissement général, le besoin de repos, la faiblesse musculaire, la fatigue intellectuelle : les malades n'ont jamais présenté la décoloration de la peau et des muqueuses, la lassitude, les palpitations et l'essoufflement au moindre effort. Au contraire beaucoup de malades, tout particulièrement celui de l'observation VI ont accusé une recrudescence de l'appétit et des forces, et les deux tiers des malades que le professeur Lassar avait soumis à la médication atoxylée accusèrent un embonpoint notable.

A la Société Imperio Royale des médecins de Vienne, M. Von Zeissl fait la même remarque. Il présente trois syphilitiques qu'il a soumis, pour des manifestations récentes ou récidives, au traitement par les injections d'atoxyl. Chacun de ces malades reçut en tout de 2 gr. 2 à 2 gr. 6 d'atoxyl.

Chez tous, on assista à la disparition progressive des symptômes, mais elle survint beaucoup moins vite que chez les malades traités par le mercure et l'iodure. Ainsi, l'anilarsinate de soude apparait à M. Von Zeissl plutôt comme un roborant, grâce auquel l'organisme peut lutter plus avantageusement contre l'infection syphilitique.

Les effets toxiques de l'anilarsinate de soude ressortissent-ils à l'anilide ou à l'arsenic ? Un certain nombre de praticiens d'Outre-Rhin, incriminent dans certains cas l'anilide, c'est ainsi que M. Ludwig Waelsh et après lui, le professeur Lassar, y rapportent leurs cas d'intoxication avec symptômes vésicaux prédominants, c'est ainsi que des

auteurs frappés de la fréquence relative des accidents oculaires non signalés dans l'intoxication arsenicale, inclinaient à les attribuer à l'anilide. Mais les recherches expérimentales de M. Blumenthal, n'ont pas tardé à résoudre cette question capitale ; elles sont en effet concluantes. M. Blumenthal, rendant compte de ces recherches toxicologiques sur l'anilarsinate de soude, recherches qui ont servi de bases aux applications thérapeutiques qu'on a faites, a pu se convaincre que les effets nocifs ressortissent à l'arsenic et que ce produit persiste beaucoup plus longtemps dans l'organisme que tous les autres composés arsenicaux. L'auteur déclare qu'il n'a jamais pu confirmer l'opinion émise de différents côtés, à savoir que l'atoxyl donne lieu, dans l'organisme, à la formation d'aniline et que c'est ainsi que s'expliquent les accidents toxiques observés à la suite de son emploi.

M. Greef, qui a examiné les deux malades de M. Lassar frappés d'accidents oculaires, est également d'avis que les troubles accusés par eux doivent très vraisemblablement être attribués à l'intoxication arsenicale.

A la même séance de la Société de Médecine interne de Berlin, le 1^{er} juillet 1907, M. Rosenthal estime, contrairement à M. Blaschko que l'anilarsinate de soude exerce une action énergique sur les accidents syphilitiques, mais il convenait que cette action n'est pas supérieure à celle de la médication arsenicale vulgaire.

Aujourd'hui le débat est pour ainsi dire clos ; l'accord est établi. Abstraction faites de rares contradicteurs, tous les auteurs reconnaissent dans l'arsenic le principe actif, tant curateur que nocif de l'atoxyl.

Le laboratoire apportait un précieux renseignement à la clinique. Ainsi M. Rosenthal, persuadé que si l'atoxyl donne de si bons résultats dans le traitement de la syphilis, il le doit uniquement à l'arsenic, a traité une série de malades par l'acide arsénieux en injections sous cutanées.

Il présentait le 3 juillet, à la Société de Médecine berlinoise, un de ces malades comme un exemple frappant des résultats vraiment merveilleux que peut donner cette thérapeutique.

Cet homme avait une syphilis des plus graves, quoique de date récente : syphilides ulcéreuses très étendues de la peau, gommès multiples très douloureuses, entre autres une gomme ulcérée volumineuse de la paroi postérieure du pharynx, large plaque indurée du bord lingual, adénite généralisée, etc., M. Rosenthal le soumit à des injections sous cutanées quotidiennes, d'une solution à 2 0/0 d'acide arsénieux, en débutant par une dose d'un dixième, de seringue de Pravaz, soit 2 milligrammes d'arsenic par jour, et en augmentant d'un dixième de seringue tous les deux jours. Le malade était encore en traitement au moment où il le présentait, et recevait quotidiennement une injection d'une pleine seringue de la solution arsenicale ; or, il est à peu près guéri de tous ses accidents, sans avoir jamais présenté le moindre symptôme d'intoxication arsenicale.

La communication suivante est encore des plus intéressantes puisque, à l'heure où triomphe l'atoxyl, elle montre la grande valeur des composés minéraux d'arsenic dans le traitement de la syphilis. Au Congrès des médecins russes, en mémoire de Pirogoff, qui a siégé à Moscou

du 25 avril au 2 mai, M. G.-I. Mescherski a parlé des services que peut rendre l'arséniate de soude en syphilitérapie. L'auteur s'est bien trouvé dans les syphilis malignes, rebelles au mercure, d'injections sous-cutanées d'arséniate de soude en solution à un dixième pour cent, associées à une médication iodurée interne. En même temps, il instituait s'il y avait lieu de le faire, un traitement local des lésions. Il obtint de la sorte une amélioration rapide des manifestations syphilitiques. Il n'invoque pas, il est vrai, une action spécifique, mais une action indirecte grâce à laquelle l'amélioration de l'hématopoïèse et de l'état général des malades les rendaient capables de tolérer le mercure.

Depuis longtemps, M. Mauriac, avons-nous déjà dit, employait couramment l'arsenic, il l'employait sous la forme d'arséniate de soude et l'associait à l'iodure, selon la formule.

Arséniate de soude.....	0 gr. 40
Iodure de potassium....	10 gr.
Eau distillée.....	300 cmc.

Une cuillerée à soupe midi et soir (Mauriac. *Traitement de la syphilis*, 1896, p. 296). Selon cet auteur, comme selon M. Merschesky, plus récemment, l'arsenic devait exercer un effet indirect, favorisant ici la tolérance de l'iodure, là celle du mercure. C'est en somme la reprise de la conception de MM. Civiatte et Fraisse, ainsi que de MM. Brocq et Brousse.

Tandis que ces auteurs voyaient dans l'arséniate de soude un auxiliaire du traitement spécifique, M. Milian, médecin des hôpitaux, remplaçant, pendant les vacances,

notre cher M. Balzer, a traité par ce sel arsenical et uniquement par lui différents syphilitiques. Le médicament était absorbé par la voie digestive, aux doses de 5 milligrammes, à 1 centigr. 5. Ils prenaient matin, midi et soir, une cuillerée à soupe de la solution :

Arséniate de soude.....	0 gr. 10
Eau distillée.....	300 cmc.

M. Milian administrait en outre, de temps en temps, un centigramme d'arséniate en injections sous-cutanées.

Malgré la dose d'arsenic ainsi ingérée, bien faible par rapport aux doses énormes d'atoxyl; malgré le mode d'absorption par ingestion bien inférieur au mode hypodermique, M. Milian a obtenu la guérison de syphilides aussi rapidement qu'avec les pilules de protoïodure ou de Dupuytren.

Le nombre des malades traités avec les doses du codex (5 milligr. à 1 centigr. 5) s'élève à onze. Les uns ont été complètement guéris : ici des syphilides tuberculo-ulcéreuses de la face après deux mois de traitement. Des injections de benzoate faites antérieurement n'avaient produit qu'une amélioration; là une syphilide ulcéreuse de la région du menton, guérie en trois semaines. Ailleurs une glossite décapillante, trois ans après le chancre est complètement guérie en trois semaines. Une syphilide végétante plate du dos de la langue, en avant du V avec état lisse de la muqueuse à sa surface datant d'une dizaine d'années, est guérie en moins de quinze jours. La malade avait pris du 18 avril au 30 juillet, de la liqueur de Van Swieten et du protoïodure sans aucun résultat. Prend du 31 juillet

au 13 août, 1 centigramme d'arséniate de soude tous les jours et, nous montre à cette époque sa lésion complètement guérie. Les autres ont présenté une amélioration très sensible,

C'est ainsi qu'une gourme ramollie de l'insertion du sterno-cléido-mastoïdien doit après trois semaines à 1 centigramme, puis 1 centigr. 5 d'arséniate de soude était en voie de rétrocession quand la malade quitta l'hôpital. Le volume primitif d'un œuf de dinde devenu celui d'une petite noix.

Les cas améliorés après trois ou quatre semaines étaient au cours du traitement, au moment où M. Milian publiait son article. Depuis sa rédaction, l'amélioration s'est accentuée de plus en plus, au point que la plupart des malades ont quitté l'hôpital.

Dans un seul cas, le résultat a été négatif, mais il s'agissait d'une syphilide papuleuse, miliaire, acnéiforme, généralisée sur tout le corps et marquée surtout aux membres inférieurs, c'est-à-dire d'un accident rebelle à tous les sels mercuriels. Nous devons cependant ajouter que la malade a retiré un certain profit de cette cure arsenicale. La céphalée qui accompagnait cette éruption et enlevait depuis un certain temps tout sommeil, à complètement disparu.

M. le Dr Plateau, a lu, à la Société médicale de l'Elysée, le 6 mai 1907, un travail des plus intéressants à propos du traitement de la syphilis par l'arsenic. Il a été appelé à donner ses soins en octobre, 1906 à une jeune femme en pleine syphilis ; jeune femme de vingt-cinq ans, blonde, d'apparence délicate, chloro-anémie, bouffissure de la face,

décoloration des conjonctives, anorexie, au moral, grand désespoir de son état actuel.

L'infection datait de huit mois. Dès le début, la malade s'était confiée à un syphiligraphe, qui l'avait soumise à un traitement très bien ordonné et rigoureusement suivi : pilules de Dupuytren, puis injections d'huile grise.

Malgré le traitement intensif qu'elle suivait depuis huit mois, les syphilides papuleuses, assez discrètes d'ailleurs, qui parsemaient ses bras et ses épaules, étaient d'une tenacité désolante, et d'une couleur rouge sombre, *jambor cru* qui les rendaient presque impossible à dissimuler.

Cette jeune femme confia qu'étant danseuse, il lui fallait montrer ses épaules, son dos et ses bras nus tous les soirs, et que ses camarades finiraient bien par s'apercevoir de sa maladie ; les soupçons étant déjà éveillés, malgré les soins multiples, qu'elle prenait pour ses papules.

Elle venait donc demander de lui faire à tout prix, par n'importe quel traitement, disparaître ces maudites taches.

La confiance que lui inspirait M. le Dr Plateau, tenait à ce que l'ami qui l'avait infecté, et qui l'amenait avait été soigné par lui l'année précédente.

L'état général parut d'abord au praticien devoir attirer son attention. Il résolut de recourir d'abord à une médication tonique et reconstituante, et de pratiquer à cet effet, une série d'injections hypodermiques de cacodylate de soude à 5 centigrammes tous les deux jours. Le traitement hydrargyrique était supprimé.

Après la seconde injection, le résultat obtenu, enchantait la malade, et n'étonna pas peu M. le Dr Plateau ; le sixième jour, au moment de pratiquer la troisième injection, il

constata que les syphilides avaient considérablement pâli. La malade, disait alors qu'avec une simple application de poudre de riz, la veille au soir, il était presque impossible de voir les taches qui, depuis des semaines, étaient impossibles à cacher sous les fards, pommades, poudres, etc.

D'un autre côté, l'état général s'était transformé. L'appétit était excellent, la face n'était plus blafarde et avait repris un peu de couleurs, les forces étaient revenues ; bref, la malade se sentait très bien.

Quand M. Plateau eut fini sa série de six injections, il était impossible de retrouver trace des papules rouges, si jambon cru qui parsemaient, quelques jours auparavant, la peau de la malade. Un repos médicamenteux absolu, fut prescrit.

Moins de deux mois après, survint une nouvelle éruption papuleuse, et toujours sur les épaules et les bras, M. Plateau refit immédiatement une nouvelle série d'injections, et fut assez heureux pour obtenir le même résultat, à la quatrième injection, les papules avaient disparu, après la nouvelle série de six injections. La malade fut renvoyée à un mois avec l'intention de la soumettre à cette époque (première quinzaine de janvier) à un traitement hydrargyrique.

La malade revint, en effet, le 10 janvier. Elle allait toujours très bien sans retour offensif de phénomènes cutanés ou muqueux. Elle fut néanmoins soumise au traitement hydrargyrique, deux pilules de Dupuytren par jour pendant un mois.

Vers la fin de janvier, quelques papules de coloration peu foncée venaient d'apparaître. L'éruption augmenta

d'intensité, et en mars la malade était dans le même état que lorsqu'elle se présenta pour la première fois, six mois auparavant : papules disséminées ou en groupes (circlinées) sur les bras et les omoplates principalement, quelques-unes sur les flancs, les cuisses. Malgré les instances de la malade, M. Plateau ne recommença pas le traitement arsénial, il préféra finir le traitement commencé par les pilules de Dupuytren, et accentuer par une série d'injections de benzoate d'Hg.

Tout le mois de mars, deux fois par jour, la malade suivit ce traitement. Aucun résultat. Les papules étaient toujours aussi nombreuses, jambon cru, isolées ou circonnées, aussi difficiles qu'autrefois à dissimuler sous des pommades ou des poudres quelconques.

Le 15 avril, M. Plateau se résolut à reprendre le traitement par les injections de cacodylate. Il porta d'emblée la dose à 15 centigrammes par injection tri-hebdomadaire, la malade ayant toujours bien supporté le traitement. Hélas ! cette fois, insuccès complet. « Voici près de trois semaines disait M. Plateau au moment de sa communication, que la malade subit ce traitement, trois fois plus fort, comme dose que les deux premiers, et le résultat est absolument nul. J'ai cessé l'arsenic et repris le traitement par les pilules de Dupuytren ». L'état général est excellent, la malade a repris des couleurs et de l'embonpoint.

Cette observation est très intéressante, à cause des résultats vraiment très favorables, que M. Plateau a obtenu à deux reprises différentes, malgré l'échec actuel.

M. le professeur Armand Gautier avait déjà dans ses

nombreuses communications, sur le cacodylate et l'arrhénal, relaté la grande valeur de sels arsenicaux en syphilithérapie.

Nous savons déjà que le cacodylate de soude, dyméthylarsinate sodique, renferme 36,05 0/0 d'arsenic et que l'arrhénal méthylarsinate disodique renferme 39,19 0/0 d'arsenic.

Nous rappellerons l'observation suivante, à l'actif de l'arrhénal (*in* thèse de Mouneyrat, Paris, 1901-1902).

Dans le service de M. Robin, à la Pitié (salle Serre), un homme de soixante-deux ans présentait au pharynx une ulcération syphilitique assez large, envahissant les piliers du voile du palais. Le malade portait en même temps une vaste syphilide tertiaire sur la joue et la lèvre supérieure du côté droit. On lui administra à la fois, aux doses voulues, l'iodure de mercure et l'iodure de potassium, mais les lésions ne s'atténuèrent que fort lentement. Cet état se maintenant on ajouta au traitement spécifique 5 centigrammes d'arrhénal à prendre quotidiennement par la bouche. Les effets en furent tout à fait remarquables ; les lésions syphilitiques de la muqueuse et de la peau se modifièrent dès lors si rapidement, que, dix-huit jours après le début du traitement à l'arsenic, elles ne laissaient plus de traces, le malade sortait guéri de l'hôpital.

M. le Dr Secherer, de Heilbrunn, avait rapporté les bons effets de la teinture de Fowler dans un cas excessivement grave et dont la guérison datait déjà de plus de deux ans. L'arséniate de potasse a toutefois toujours été d'un emploi moins courant ; il contient un centième en poids d'acide arsénieux. Bien que l'acide arsénieux et ses composés

agissent comme agents toxiques vis-à-vis des plantes, la solution de Fowler se couvre au bout d'un certain temps, d'un voile d'algues microscopiques ; les traités de pharmacie y signalent la présence fréquente de l'hygrocrans arsénien et de quelques espèces voisines. Cette production ne paraît pas avoir d'importance, mais il n'en est pas de même de la transformation de l'acide arsénieux en acide arsénique, transformation d'autant plus rapide que le flacon est moins rempli et que par suite la liqueur est plus souvent en contact avec l'air renouvelé.

Nous arrivons enfin à une question capitale, ayant déjà cité de nombreux travaux. A quel sel arsenical donner la préférence ? Quelle est la valeur thérapeutique comparée des différents sels arsenicaux ?

On a beaucoup préconisé la substitution de composés organiques de l'arsenic aux composés minéraux, se basant sur ce que, dans ces combinaisons, l'arsenic est à l'état dissimulé et dénué de ses propriétés toxiques. Il est difficile de comprendre l'utilisation exclusive de semblables composés au point de vue thérapeutique.

Si en effet, l'arsenic reste dissimulé et traverse l'organisme à cet état, il est tout à fait dépourvu de propriétés pharmacodynamiques. Si la substance doit se décomposer dans l'organisme pour mettre en liberté de minimes proportions d'arsenic, qui pourra alors exercer ses actions électives, autant vaut employer les anciens médicaments, à doses suffisamment faibles et réfractées.

« Ma conviction, écrit M. le professeur Ponchet, s'affermissant de plus en plus avec l'expérience et l'observation, que les corps n'agissent que par suite de leur mise en

liberté, à l'état élémentaire, dans l'organisme, je ne sais pas du tout l'utilité de ces combinaisons complexes dans lesquelles on s'évertue à enlever, à une substance donnée, la propriété qui la caractérise au point de vue toxique, mais qui la rendent en même temps utilisable au point de vue pharmacodynamique. »

Quel que soit le sel arsenical employé, on doit s'efforcer, pour ne pas en renoncer au précieux secours, d'en prévenir les fâcheux accidents, d'exercer une vraie prophylaxie.

Dans sa communication à l'Académie, M. Hallopeau, recherchant par tous les moyens à éviter les phénomènes d'intolérance, considère à cet égard de nombreux facteurs. Il tient compte :

De la nature du produit. — La pratique des injections hypodermiques, en général, exige de faire constamment usage de solutions récentes, de produits fraîchement préparés. Cette règle générale s'applique tout particulièrement à l'anilarsinate de soude, car ce produit s'altère rapidement ; au bout de quinze jours, il a tendance à se dissocier, et il peut se former ainsi spontanément des produits d'une toxicité plus élevée.

Des procédés de stérilisation qui, selon les auteurs, ne doivent pas être ceux auxquels on a recours habituellement. Des altérations surviennent, il se fait une dissociation, un dédoublement partiel en aniline et arséniate monosodique si le produit est chauffé un certain temps à 100 degrés. Ce dédoublement est presque complet vers 125 degrés. M. Salmon recommande une stérilisation de deux minutes à 100 degrés : mais il est encore préférable de recou-

rir à la méthode de Tyndall, par stérilisations successives à 60 et 70 degrés.

De l'origine du produit. — M. Hallopeau y attribue une grande importance au point de vue toxique.

Lss produits dont il s'est servi sont provenus de deux sources différentes ; les uns ont été préparés par la maison allemande qui a la propriété du nom d'atoxyl, les autres par une maison française. Or, les premiers ont provoqué dans 50 0/0, les seconds dans 17 0/0 des cas, des phénomènes d'intolérance ; il semble donc que ceux-là soient notablement plus toxiques que ceux-ci ; cependant, d'autres facteurs ont pu intervenir ; nous avons vu avec quelle facilité le produit s'altère ; il est possible que le mode de préparation ait été la cause de cette différence.

Quelles que puissent être d'ailleurs les différences entre les produits au point de vue de leur toxicité, leur action thérapeutique reste identique.

Un argument en faveur d'une toxicité plus grande de l'atoxyl allemand, dit M. Hallopeau, est la production, sous son influence, d'accidents sérieux à des doses bien inférieures à celles que nous employons, l'atoxyl français, témoin le fait de M. Brenning, qui avait introduit, chez un malade, 1 gr. 80 d'atoxyl, en deux injections, et chez un autre 2 grammes en douze injections ; le premier a été pris de maux de tête, de vertiges, de prostration, de fièvre, d'anorexie, de vomissements, de dureté d'oreille et de sécheresse gutturale, et, deux jours après, de rétention complète d'urine, nécessitant le cathétérisme, d'une toux sèche et de somnolence ; le second a présenté des phénomènes très analogues ; de même M. Waelsch a vu des

accidents notables se manifester après l'injection de 2 gr. 64 d'atoxyl en vingt-quatre injections ; or, M. Hallopeau a pu impunément arriver chez quinze malades à la dose de 5 gr. 5 et même de 7 gr. 50, chiffre d'ailleurs trop élevé, en trois semaines. Il est difficilement admissible, qu'on se trouve en présence de produits identiques, on ne peut même pas être convaincu que les expérimentateurs d'Allemagne aient eu tous recours à des produits absolument similaires, car il y a contraste entre les observations de M. Schild, qui a pu pratiquer jusqu'à 1500 de ces injections sans accidents sérieux, et celles de MM. Brenning et Waelsch.

Il y a là une question de pharmacologie qui retentit sur la clinique et peut conduire à des conclusions non justifiées contre le médicament.

Il a été mis en évidence, par les expériences chimiques de M. Duret, d'accord avec la clinique, que des échantillons du produit étranger contenaient des arsénites et arséniates libres, corps éminemment toxiques : nous ne doutons pas avec M. Hallopeau que cet état de choses ait pris fin, mais il n'en était pas ainsi à l'époque où beaucoup de malades présentaient des accidents de toutes sortes. Les observations personnelles de M. Hallopeau, viennent à l'appui de cette manière de voir : tandis que chez cent trente malades hospitalisés à Saint-Louis, qui ont été traités par l'atoxyl français, pas un n'a accusé de troubles visuels, sur une dizaine de malades traités simultanément dans son cabinet, par l'atoxyl étranger, deux ont présenté quelques phénomènes passagers et sans gravité.

Quoi qu'en ait dit M. Lafay à la Société de Dermatologie,

il semble donc y avoir une grande différence au point de vue chimique entre le produit allemand et le produit français.

M. Hallopeau conseille aussi de prendre en considération *la taille et la corpulence du sujet*.

Sans doute, deux des malades chez lesquels il a observé des accidents pénibles, étaient des femmes de très petite taille : il avait, chez l'une d'elles, abaissé la dose à 0 gr. 40 ; c'est après la quatrième injection qu'ont apparu les phénomènes d'intoxication. Mais on a vu cependant fréquemment des malades de très grande taille, avec une forte corpulence, présenter rapidement des phénomènes d'intolérance.

M. Hallopeau indique de tenir compte *de l'âge* des malades, il dit avoir vu des accidents survenir chez un vieillard, d'ailleurs, remarquablement robuste et bien conservé, après l'injection de 1 gr. 75 d'atoxyl allemand en trois piqûres à deux jours d'intervalle.

Notre chef, M. Balzer, a toujours exprimé ses appréhensions et fait les plus grandes réserves avant de soumettre à la médication atoxylée des sujets âgés de cinquante ans.

L'état de santé générale doit également avoir une influence. Il serait imprudent d'administrer des doses élevées chez des albuminuriques ou des cardiaques, il n'y a cependant là rien d'absolu ; c'est ainsi, qu'une vieille femme, au dernier degré de la cachexie cancéreuse, urine 0 gr. 50 d'albumine par litre, a bien toléré ses cinq injections de 0 gr. 60 et 0 gr. 75, dans le service de M. Hallopeau. par contre, un de ses lépreux a beaucoup souffert

après quatre injections de 0 gr. 50. Avant de soumettre à la médication atoxylée nos malades, et au cours même du traitement, nous avons toujours soigneusement examiné leurs urines. L'intégrité des deux grands organes éliminateurs des poisons, le rein et le foie, est une condition essentielle du succès de la médication arsenicale.

Il est funeste de prolonger à l'excès les séries d'injections, et c'est à tort qu'un praticien allemand a injecté, dans l'espace de trois mois, les 27 grammes d'atoxyl qui paraissent avoir provoqué chez son malade le développement d'une névrite rétro-bulbaire.

Le produit, en effet, s'accumule dans l'organisme. Si M. Hallopeau a pu faire, sans provoquer aucun trouble jusqu'à huit injections de 75 centigrammes, le plus souvent les phénomènes d'intolérance surviennent après cinq injections.

On admet, en effet, que l'arsenic se localise dans certains organes, en particulier dans le foie et qu'il n'est repris par la circulation que progressivement, et en quelque sorte à petites doses. L'élimination des sels arsenicaux est fort lente. M. Pouchet l'a vue durer dans ses expériences plus de quarante jours. Dans une observation de M. Gaillard de Poitiers, rappelée par Brouardel, on a également constaté la présence de l'arsenic dans l'urine jusqu'à quarante jours après l'empoisonnement. Dans le rapport sur l'empoisonnement du duc de Praslin, l'examen de l'urine rendue dans les derniers moments de la vie, c'est-à-dire six jours après l'empoisonnement ne donna que des résultats négatifs :

Roussin rappelle qu'il a, depuis longtemps, signalé le fait, qu'on peut trouver de l'arsenic dans l'urine à telle époque

de l'empoisonnement et ne pas en déceler plus tard. D'après Taylor également, l'excrétion du toxique par l'urine pourrait être intermittente.

On a noté une durée d'élimination de cinquante-huit jours après l'ingestion, répétée trois jours de suite, de 1 gr. 62 de liqueur de Fowler, de quatre-vingt-deux et quatre-vingt-treize jours après l'ingestion de 4 gr. 10.

Il est bien difficile de donner à cet égard des chiffres absolument exacts, un certain nombre de conditions accessoires (degré de vitalité de l'organisme, régime, état d'action ou de repos parmi les plus importantes) faisant assez largement varier cette durée.

M. Hallopeau a rapporté des faits dont ressort, en toute évidence, l'accumulation de l'anilarsinate de soude dans l'organisme. Une de ses malades avait reçu un matin une cinquième injection de 50 centigrammes du médicament ; elle en avait en outre ingéré depuis la veille de 25 centigrammes, sous la forme d'une solution prescrite pour badigeonner fréquemment des plaques de lichen buccal ; elle s'était promenée au bois dans la journée sans éprouver le moindre malaise.

C'est le soir qu'ont éclaté, tout d'un coup, avec une extrême intensité, des troubles inquiétants. Ce début brusque, inopiné est fréquent ; les choses ne se passeraient certainement pas de la sorte si les accidents n'étaient dus qu'à l'augmentation graduelle de la masse médicamenteuse introduite dans l'organisme ; c'est petit à petit, à mesure de l'accroissement de la réserve, que les phénomènes d'intolérance se manifesteraient.

M. Salmon, dans sa seconde communication à la Société

de Biologie, engageait à donner tous les deux jours 50 centigrammes du médicament pendant deux ou trois semaines, mais depuis lors, il a modifié à cet égard, sa façon d'agir, et il conseille aujourd'hui très sagement de limiter à six le chiffre de chaque série d'injections. Malgré cette réduction on n'est pas à l'abri d'accidents, si l'on renouvelle l'injection tous les 2 jours ; aussi M. Hallopeau conseille la pratique suivante : chez un sujet de constitution moyenne, faire d'abord, à deux jours d'intervalle, deux injections de 75 centigrammes ; puis, à quatre reprises séparées par trois jours d'intervalle, faire des injections de 50 centigrammes ; il y a lieu en effet de penser que ces doses suffiront, en raison de leur accumulation, à maintenir dans une proportion suffisamment active, le médicament dans l'organisme. Il y aura lieu, pour s'en assurer, de constater par des analyses quotidiennes, en quelle proportion, s'élimine le médicament par les différentes voies d'excrétion, ainsi que par les voies respiratoires.

MM. Hallopeau et Salmon, envisageant la direction du traitement, conseillent de renouveler les séries d'injections. M. Salmon pour qui l'élimination du médicament est complète au bout de quinze jours, conseille de revenir après ce temps à une nouvelle série d'injections. Mais dès lors, se posent de nombreuses questions : à combien de reprises renouveler ces séries d'injections ? L'organisme continuera-t-il à les tolérer comme chez les arsénicophages ? Autant de questions dont l'avenir seul pourra donner la solution,

Ce traitement doit donc être attentivement surveillé, les phénomènes prémonitoires d'intolérance, tels que douleurs gastriques ou abdominales, malaise général, sensations de

pesanteur dans les membres doivent commander l'interruption immédiate de la médication pour y revenir après disparition de ces prodromes.

Nous pouvons encore nous demander après les auteurs allemands et français, après MM. Lassar et Hallopeau, si la rétrocession manifeste des symptômes sous l'action du médicament est un résultat définitif ou seulement transitoire. Ne verra-t-on pas au bout d'un temps plus ou moins long, reparaitre de nouveaux accidents ? On a ainsi de tous côtés soulevé de nouveau le problème de la guérison définitive de la syphilis. Certains auteurs pensent qu'il est impossible d'y répondre formellement à l'heure actuelle, que l'avenir seul renseignera sur ce point, et qu'il faudra peut-être encore laisser s'écouler des années avant de pouvoir se prononcer d'une façon définitive sur la valeur de cette médication.

La prudence, certes, commande d'attendre avant d'émettre une opinion juste et bien arrêtée, sur un sujet de cette importance. Toutefois dans l'état actuel de nos connaissances, des présomptions favorables ne peuvent pas être raisonnablement conçues à cet égard.

M. Lassar, a signalé deux récurrences dans la nouvelle série de ses vingt-huit malades et nous pouvons nous-même apporter une modeste contribution à la solution de cette intéressante question, mais malheureusement dans le sens négatif.

Les observations témoignent en faveur de la récurrence relativement rapide des accidents spécifiques.

M. le Dr Plateau tire de sa communication entre autres conclusions, la suivante : « L'arsenic, s'il *blanchit* rapide-

ment des éruptions jusqu'alors tenaces et résistantes au traitement hydrargirique, ne semble pas agir en quoique ce soit sur la diathèse proprement dite. » Cette conclusion nous semble rigoureuse. Mais, quoi qu'il en soit, aucun des deux modes de traitement, mercure et iodure de potassium ne met sûrement à l'abri des récidives et principalement des accidents ultérieurs. Trop souvent, au contraire, la cessation des symptômes syphilitiques doit plutôt être considérée comme une trêve que comme une paix définitive. Il n'existe aujourd'hui aucun traitement de la syphilis avec lequel les récidives ne soient la règle.

Malgré les nombreuses observations émanant sans cesse de tous côtés, certains syphiligraphes témoignent encore à l'égard de l'arsenic une grande indifférence. Les guérisons signalées, disent-ils, ressortissent à une évolution spontanée des accidents syphilitiques.

Rappelons les termes mêmes de la lettre qu'écrivait M. le professeur Lassar, après sa première série d'observations négatives.

« Il est nécessaire de signaler que le fait de l'amélioration passagère, dans certains cas isolés, ne prouve rien. On observe cela à tout propos. Les médecins, en général, ne sont pas habitués à contrôler l'involution spontanée de la syphilis, parce que nous sommes tous habitués à employer presque tout de suite nos remèdes souverains, grâce auxquels les symptômes disparaissent très vite, surtout dans les cas non compliqués. Si on emploie un remède quelconque, proposé comme un nouveau spécifique, l'observateur peut facilement assister à ces guérisons spontanées ; mais la marche de la maladie, l'histoire de l'affection dans

son entier, ne sont pas influencées par ce traitement nouveau jusqu'à ce qu'une thérapeutique vraiment active ne soit employée.

« C'est ainsi que s'expliquent certaines impressions provisoires qui se seraient corrigées plus tard par un examen approfondi et une vérification soignée. »

Assurément, de nombreux faits, en nous montrant combien peuvent être bizarres et capricieuses, les allures de la syphilis, nous imposent une extrême réserve dans l'appréciation des résultats fournis par les divers moyens thérapeutiques ; ils nous apprennent que ce n'est pas d'après une seule observation qu'il faut juger un mode de traitement quelconque, mais bien d'après l'ensemble de faits nombreux.

Rien n'est difficile comme l'appréciation d'une méthode thérapeutique, et sur ce point, nous sommes bien sûrs de ne pas trouver de contradicteurs. Comment pourrait-on procéder pour établir une statistique comparative ? Rechercher le temps qui s'écoule entre le début du traitement et de la guérison complète de l'accident, ne peut que mener à l'erreur, car les manifestations syphilitiques étant susceptibles de disparaître spontanément, il devient indispensable, pour apprécier la valeur du traitement mis en usage, de tenir compte du degré de son évolution naturelle auquel est arrivé l'accident à combattre.

Il n'y a qu'un moyen péremptoire : ce serait de rechercher dans les *Annales de la science*, soit au lit du malade la moyenne de la durée totale des différentes manifestations de la syphilis abandonnée à elle-même, et de comparer à cette durée moyenne, celle de chacune des acci-

dents traités d'après la méthode thérapeutique dont on se propose d'apprécier la valeur. La statistique est illusoire si elle ne repose sur un nombre considérable de faits rigoureusement comparables ; or on sait combien est difficile en matière de syphilis, de recueillir un nombre suffisant de pareils faits. Et puis, la vérole est une maladie qu'heureusement on n'abandonne plus à elle-même ; et dès lors, comment arriver à des notions satisfaisantes sur la durée naturelle de ses diverses manifestations ? Aussi n'avons-nous trouvé, dans la plupart des traités rien, ou à peu près rien qui fût en rapport avec l'objet de nos recherches. Le remarquable traité de M. Fournier, nous a fourni des renseignements précieux.

Nous sera-t-il permis d'ajouter que ces renseignements nous semblent généralement conformes aux observations qu'il nous a été donné de faire nous-même dans le cours d'une année d'externat à l'hôpital Saint-Louis.

Malheureusement, ces observations ne pouvaient-être nombreuses, car, nous le répétons, on traite presque toujours la syphilis, et puis le médecin a rarement le bonheur d'assister au début d'un accident syphilitique de telle sorte que, pour fixer l'époque de ce début, il faut s'en rapporter au dire du malade.

Or, on sait comment cette source de renseignement est trompeuse, que l'erreur soit d'ailleurs enfantée par le calcul ou par le défaut d'observation de soi-même.

Ainsi donc, il est difficile de persuader qui n'a pas suivi de près le malade que certains accidents améliorés ou guéris ne peuvent nullement s'expliquer par l'évolution naturelle de la syphilis.

Cependant le nombre déjà considérable des observations et la grande variété des cas, doivent suffire à prouver la valeur antisypilitique de l'arsenic.

Quel est donc le mécanisme intime de cette action ?

Intéressante, mais difficile question.

En dehors de son action élective sur la peau, l'arsenic s'offre à nous comme l'un de ces corps étrangers à la composition de l'organisme, et par suite inassimilable, lesquels sont *les altérants* par excellence. L'arsenic altère donc par sa présence les humeurs organiques, il ne peut qu'y devenir l'agent de réactions anormales. Mais si ces réactions, en s'exerçant sur une trop large échelle conduisent droit à l'intoxication, elles tournent au bénéfice d'une médication lorsqu'elles n'ont pour s'opérer que les minimales proportions de molécules altérantes introduites par une posologie mesurée et prudente.

Dire et comprendre comment alors aux élaborations vicieuses des humeurs, succèdent les élaborations devenues normales, comment les genèses pathologiques s'arrêtent et se résolvent leurs produits, comment encore un état herpétique et virulent s'amende ou disparaît : tout cela est pour le moment au-dessus des efforts d'interprétation de la science ; nous savons seulement, que ces résultats sont accessibles, et c'est à l'action altérante, de quelque manière qu'elle soit entendue, qu'ils sont généralement imputés. C'est aussi sur cette action qu'il faut rejeter certains effets de l'abus de l'arsenic, ou même de son emploi justifié en apparence, mais intervenu sur des sujets inaptes à en bénéficier par défaut de tolérance ou par toute autre cause. L'amaigrissement, la diarrhée excessive, la lan-

gueur ou la détériorisation des facultés digestives, la cachectisation, phénomènes possibles au cours de médication, quoique plus ordinaires comme symptômes d'intoxication lente, traduisent alors l'influence altérante sortie des limites de l'action curative.

Ainsi donc, et sous réserve de tout attribut nouveau que l'expérience peut lui découvrir, il faut compter avec l'arsenic en tant qu'agent pharmacodynamique sur une grande catégorie d'effets thérapeutiques dépendant de son pouvoir d'être.

Un altérant, déterminant à ce titre, dans le sang et dans les humeurs qui en résultent, des mutations spéciales ; d'où électivité d'influence, en mal comme en bien, sur les fonctions nutritives.

L'essence de son action, en pareils cas, paraît être d'exciter ces nervules ganglionnaires, racines, si l'on peut ainsi dire, de la vie organique, sous l'influence desquels s'opèrent les actes primordiaux de la nutrition. Toujours est-il que celle-ci trouve souvent dans un médicament arsenical, un stimulant étrange, si l'on veut, mais positif, et qu'elle le révèle par la récupération des attributs de la santé.

L'étude précise de la place que doit occuper dans l'arsenal thérapeutique la médication arsenicale mérite un grand intérêt. Est-elle meilleure que la médication mercurielle ? Assurément non. Son action, toutes choses égales d'ailleurs, est certainement inférieure à celle du mercure. Cependant les sels arsenicaux, sans vivre seulement des contre-indications du mercure, ce qui déjà n'en constituerait pas un usage restreint, peuvent être très souvent avantageusement substitués à lui. Ainsi il est remarquable

de voir quel excellent effet on obtient de l'arséniate et de l'anilarsinate de soude dans les syphilides trainantes que le mercure n'est pas arrivé à guérir.

Les sels arsenicaux trouveront une indication particulière dans la fréquente nécessité de varier le traitement spécifique. De nombreuses considérations peuvent nous porter à modifier, dans certains cas, le traitement que tel ou tel phénomène syphilitique semblerait devoir d'abord exiger. Une des principales d'entre elles est fondée sur la nature des substances antisypilitiques qui ont déjà pu être administrées dans les traitements tentés précédemment.

En effet, lorsqu'une infection a résisté à l'emploi d'un mode de traitement quelconque, il est, en général, convenable, quand on se détermine à une nouvelle tentative, de faire choix d'une méthode différente ; les organes, s'habituant facilement à l'action particulière de telle ou telle préparation, ont besoin, lorsque la médication entreprise par le moyen de cette préparation a été sans résultat favorable, qu'on en adopte une autre dont la manière d'agir présente quelques différences, afin d'en être influencés à un degré qui, étant nouveau pour eux, soit capable d'en modifier la vitalité dans des proportions qui pourront être plus en rapport avec le tempérament du sujet ou avec l'intensité du mal qu'on veut combattre. C'est pour cette raison que les malades syphilitiques contre lesquelles a échoué le traitement par les frictions, par exemple, seront en général plus efficacement combattues désormais par la solution de Van Swieten, que l'insuccès du protochlorure de mercure doit engager à lui substituer le bichlorure ; que

dans les cas où l'acétate de mercure a été infructueux, il est prudent de prescrire le protoïodure ou le sulfure de mercure et *vice versa* : et qu'enfin l'infection qu'un grand nombre de médications par les préparations hydrargireuses ne sont pas parvenues à détruire peut être victorieusement attaquée par les sudorifiques associés au sulfure de mercure ou par les préparations arsenicales.

CONCLUSIONS

L'arsenic est loin de posséder contre le virus syphilitique une puissance égale à celle du mercure ; c'est toujours à ce dernier qu'ont été favorables les essais comparatifs faits avec impartialité.

L'arsenic est depuis longtemps employé avec succès contre la syphilis. Bielt, Rayer, Donovan le préconisent contre la diathèse syphilitique. Ricord, Fournier, Brocq et Brousse y voient surtout un adjuvant, un auxiliaire du traitement mercuriel, un précieux médicament pour fortifier le malade, aider l'organisme dans sa lutte contre l'ennemi. De nombreux résultats ont été signalés encore récemment à l'actif de l'atoxyl (anilarsinate de soude) et de tous les sels arsenicaux.

C'est un agent énergique qu'il importe de surveiller, qui peut déterminer des symptômes de phlegmasie gastro-intestinale et de graves accidents oculaires.

Les dangers de cette puissante médication ne doivent pas cependant y faire renoncer, ce serait le cas de répéter ce que Rammazini disait, il y a plus de cent ans : « Nous ne devons pas être arrêtés dans la prescription d'un remède par la crainte des conséquences fâcheuses qu'il pourrait avoir s'il était administré par une main ignorante, car il

faudrait renoncer aux secours les plus énergiques de la médecine. » En thérapeutique, c'est une question grave qui demande à être résolue d'une manière nette et positive. L'arsenic est un médicament réellement, absolument dangereux et alors il faut le rejeter entièrement, ou bien c'est un agent énergique, mais efficace et précieux dont l'administration soumise à certaines règles n'offre aucun inconvénient et alors il faut l'administrer. Or la question ne saurait être douteuse. C'est le grand maître lui-même, c'est l'expérience qui l'a dit : l'arsenic doit prendre rang parmi les agents les plus précieux de la thérapie syphilitique.

Vu : Le Président de la thèse

CHANTEMESSE

Vu : le Doyen :

LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris

LIARD

